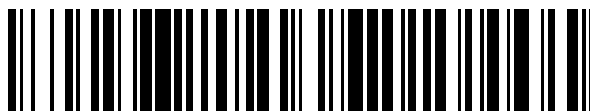


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 739**

51 Int. Cl.:

C07C 271/34	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07C 249/06	(2006.01) A61K 31/381	(2006.01)
C07D 261/18	(2006.01) A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 277/32	(2006.01) A61K 31/42	(2006.01)
C07D 309/08	(2006.01) A61K 31/426	(2006.01)
C07D 333/38	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 295/21	(2006.01)	
A61K 31/27	(2006.01)	
A61K 31/215	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/DK2011/000154**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12083953**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11808566 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2655323**

54 Título: **3-acilatos III de ingenol y 3-carbamatos de ingenol**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061426378 P
02.03.2011 US 201161448350 P
13.09.2011 US 201161534055 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2018

73 Titular/es:

LEO LABORATORIES LIMITED (100.0%)
285 Cashel Road Crumlin
Dublin 2, IE

72 Inventor/es:

GRUE-SØRENSEN, GUNNAR;
LIANG, XIFU;
HÖGBERG, THOMAS;
MÅNSSON, KRISTOFFER;
VEDSØ, PÉR y
VIFIAN, THOMAS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 659 739 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

3-acilatos III de ingenol y 3-carbamatos de ingenol

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de 3-O-acil-ingenol y 3-O-carbamato-ingenol y sus derivados y su uso como medicamento y en terapia. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El 3-angelato de ingenol (PEP005, mebutato de ingenol) es un diterpeno-éster de la familia ingenol que es aislado de diversas especies de Euphorbia, particularmente de Euphorbia peplus. El compuesto está sujeto actualmente a desarrollo clínico para el tratamiento de la queratosis actínica y para cáncer de piel no melanoma.

El documento WO99/08994 describe el aislamiento de compuestos de la planta de Euphorbia y su uso en cáncer y otras enfermedades neoplásicas, en adelante queratosis actínica o queratosis solar.

15 Se han aislado 3-acilatos de ingenol, principalmente de ácidos grasos alifáticos saturados e insaturados de cadena larga, a partir de diversas especies de Euphorbia [H. Gotta, Z. Naturforschung, (1984), 39b, 683-94; K. Abo, Fitotherapy, (1988), 244 - 46, S. Zayed, J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2001), 127, 40-47]. Además, se han preparado un número pequeño de 3-acilatos de ingenol mediante semisíntesis (B. Sorg et al., Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-56). Algunos de estos derivados de ingenol han sido descritos y probados como fuertes irritantes y fuertes agentes promotores de tumores. [B. Sorg et al., Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-56; B. Sorg et al., Carcinogenesis, (1987), 8, 1-4].

20 Además de los ingenol ésteres alifáticos, se conocen ésteres aromáticos de ingenol. Se ha descrito la milliamina C, un derivado de 3-antraniloato de ingenol (Marston, A. Planta Medica, (1983), 47, 141-47). También se ha descrito el 3-benzoato de ingenol (Sorg, B., Z Naturforschung, (1982), 37b, 748-56).

No se han descrito previamente derivados heteroaromáticos o heterocíclicos de 3-O-acil-ingenol.

25 No se han descrito previamente 3-carbamatos de ingenol. Se han mencionado carbamatos de ingenol sustituidos de forma diferente, en los documentos US5955501, US5891906, US5891870 y WO9202484.

El ácido angélico y los ésteres de ácido angélico, presentes en el 3-angelato de ingenol, son propensos a la isomerización del doble enlace para formar el éster de tigolato, particularmente a pH básico [Beeby, P., Tetrahedron Lett. (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, W.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544, Bohlmann, F. et al., Chem. Ber. (1970), 103, 561-563].

30 Además, se sabe que los 3-acilatos de ingenol son inestables ya que se reorganizan para proporcionar los 5-acilatos de ingenol y 20-acilatos de ingenol [Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756].

35 Se cree que el 3-angelato de ingenol tiene un doble modo de acción: 1) inducción de muerte celular por citotoxicidad directa o inducción de apoptosis y 2) un efecto inmunoestimulador dominado por reclutamiento y activación de neutrófilos (Rosen, R.H., et al., J Am Acad Derm (2011), publicación electrónica de noviembre de 2011; Ersvaer, E., et al., Toxins, (2010), 2, 174-194). Las concentraciones nanomolares del agente causan activación y modulación de isoformas clásicas y nuevas de proteína quinasa C (PKC), con particular importancia de PKCdelta. Mediante la activación de PKCdelta, el agente induce la apoptosis en células susceptibles (Hampson, P., et al., Blood, (2005), 106, 1362-1368; Cozzi, S.J., et al., Cancer Res, (2006), 66, 10083-10091). Se observa una rápida citotoxicidad en células cancerosas a altas concentraciones micromolares (Ogbourne, S.M., et al., Cancer Res (2004), 64, 2833-2839).
40 Mediante la activación de diversas isoformas de PKC, el agente también induce efectos proinflamatorios, incluida la liberación de mediadores proinflamatorios (Challacombe, J.M., et al., J Immunol (2006), 177, 8123-8132, activación del endotelio vascular (Hampson, por ejemplo, et al., Cancer Immunol Immunother, (2008), 57, 1241-1251); quimioatracción de neutrófilos mediante inducción de interleucina 8 en queratinocitos y desarrollo de respuestas inmunitarias específicas contra el cáncer mediante células CD8+ a través de propiedades adyuvantes en modelos
45 animales. (Le, T.T., et al., Vaccine, (2009), 27, 3053-3062).

50 Los compuestos que ejercen un doble modo de acción por inducción de muerte celular por citotoxicidad directa o inducción de apoptosis, y por un efecto inmunoestimulador que implica el reclutamiento y activación de neutrófilos, pueden ser útiles para el tratamiento de estados asociados con hiperplasia o neoplasia. Los compuestos que inducen muerte celular por necrosis primaria y/o secundaria y compuestos que muestran un efecto proapoptótico pueden reducir el crecimiento celular no deseado y eliminar células no deseadas, y además, la estimulación de la respuesta inmune innata y los efectos adyuvantes pueden aumentar la respuesta biológica contra células aberrantes o transformadas.

Los compuestos que inducen la muerte celular por necrosis primaria y/o secundaria pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones cosméticas, ya que estos compuestos pueden matar o eliminar tejido o células no deseadas.

Existe la necesidad de encontrar nuevos derivados de ingenol que induzcan la muerte celular por citotoxicidad o apoptosis y/o induzcan un efecto inmunoestimulador.

5 La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de 3-O-acil ingenol y derivados de 3-O-carbamoil ingenol útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con el uso de 3-angelato de ingenol o útiles para afecciones que se ven afectadas por la inducción de muerte celular. por citotoxicidad o inducción de apoptosis y/o por un efecto inmunoestimulador.

Los compuestos de la presente invención estimulan la explosión oxidativa de los neutrófilos, que es parte de la respuesta inmune innata.

10 Los compuestos de la presente invención estimulan la liberación de IL-8 en los queratinocitos, induciendo así un efecto inmunoestimulador.

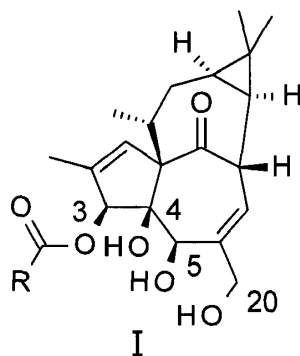
Algunos compuestos de la presente invención inducen necrosis rápida.

Algunos compuestos de la presente invención exhiben actividad en el modelo de melanoma de ratón B6 que indica que los compuestos poseen actividad antitumoral y son capaces de matar células neoplásicas y transformadas.

Algunos compuestos de la presente invención exhiben propiedades de estabilidad favorables.

15 Resumen de la invención

La invención proporciona un compuesto de la fórmula general I



en donde R es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R7;

20 o R es heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, en el que dicho heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R8;

o R es X;

R7 representa halógeno, ciano o hidroxilo;

25 o R7 representa (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₄)-alquenilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilolarilalquilo, heterocicloalquilalquilo o (C₃-C₇)-cicloalquilalquilo, en el que dicho (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₄)-alquenilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroaril arilalquilo, heterocicloalquilalquilo o (C₃-C₇)-cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R9;

o R7 representa -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa o -NRaRb;

30 R9 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa o =O;

R8 representa halógeno, ciano o hidroxilo;

35 o R8 representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C₁-C₄, alquenilo (C₂-C₄), arilo, heteroarilo, (C₃-C₇) -cicloalquilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R10,

o R8 representa -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -ON=CRaRb, NRaRb o -C(O)N(Ra)O-Rb;

R10 representa halógeno, ciano, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa u =O;

- 5 Ra y Rb representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Rc representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C_x) alquilo, ciano (C₁-C_x) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

X representa -NR₁₁R₁₂

- 10 en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno,

o

en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueno, alquilarilo, alquilheteroarilo o alquilheterocicloalquilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueno, alquilarilo, alquilheteroarilo o alquilheterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₁₃;

- 20 R₁₃ representa halógeno, ciano o hidroxilo,

o R₁₃ representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R₁₄

- 25 o R₁₃ representa -NRdCOrE, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO₂Re, -NRdSO₂NRdRe, -SO₂NRdRe, -SO₂Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd, =O, =N-ORd, -ON=CRdRe, -NRdRe o -C(O)N(Rd)-Ore

en donde Rd y Re representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- 30 Rf representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R₁₄ representa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRdCOrE, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO₂Re, -NRdSO₂NRdRe, -SO₂NRdRe, -SO₂Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd u =O;

- 35 y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, para uso como un medicamento en terapia.

En una realización, la invención proporciona un uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, para la fabricación de un compuesto farmacéutico.

- 40 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

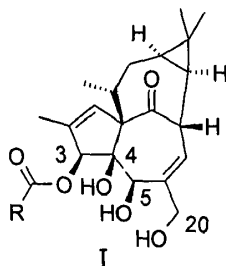
- 45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento, prevención, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con hiperplasia o neoplasia.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con hiperplasia o neoplasia.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

Descripción detallada del invento

5 La invención proporciona un compuesto de la fórmula general I



en donde R es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R7;

10 o R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R8;

o R es X;

R7 representa halógeno, ciano o hidroxilo;

o R7 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R9;

15 o R7 representa -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa o -NRaRb;

R9 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa u =O;

20 R8 representa halógeno, ciano, hidroxilo;

o R8 representa (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alqueno, arilo, heteroarilo, (C₃-C₇) cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R10,

25 o R8 representa -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -ON=CRaRb, NRaRb o -C(O)N(Ra)O-Rb;

R10 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa u =O;

30 Ra y Rb representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄) a) alquilo oxi (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Rc representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C_x) alquilo, ciano (C₁-C_x) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

X representa -NR₁₁R₁₂

35 en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno,

o

en donde R₁₁ y R₁₂ representan independientemente (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalqueno, alquilarilo, alquiheteroarilo o alquiheterocicloalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₁₃;

40

R13 representa halógeno, ciano, hidroxilo,

o R13 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R14,

5 o R13 representa -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO₂Re, -NRdSO₂NRdRe, -SO₂NRdRe, -SO₂Rd, -S(O)Rd, -ORD, -SRd, =O, =N-ORD, -ON =CRdRe, -NRdRe o -C(O)N (Rd) -Ore

en donde Rd y Re representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 Rf representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R14 representa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo/ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO₂Re, -NRdSO₂NRdRe, -SO₂NRdRe, -SO₂Rd, -S(O)Rd, -ORD, -SRd u =O;

15 y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula general I anterior en la que R es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R7,

o R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R8,

20 R7 representa halógeno, ciano, hidroxilo;

o R7 representa (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) -alqueno, (C₃-C₇) -cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R9;

25 o R7 representa -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa;

R9 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R8 representa halógeno, ciano, hidroxilo;

30 o R8 representa (C₁-C₄) -alquilo, (C₂-C₄) alqueno, arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R10,

o R8 representa -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

35 R10 representa halógeno, ciano, hidroxilo, (C₁-C₄) -alquilo, halo (C₁-C₄) alquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra y Rb representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo;

40 Rc representa alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo;

y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que R es heteroarilo.

45 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde heteroarilo es isoxazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, indazolilo, cinolilo o 1,2-benzoxazolilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo,

pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, indazolilo, cinolilo, 1,2-benzoxazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, pirrolilo, isotiazolilo, tetrahydroindazolilo u oxadiazolilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, furilo, pirazolilo, tienilo o pirrolilo.

- 5 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es furilo.

- 10 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, furilo, pirazolilo, tienilo o pirrolilo, y en el que R7 representa alquilo (C₁-C₄).

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, furilo, pirazolilo, tienilo o pirrolilo, y en el que R7 representa alquilo (C₁-C₂).

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo, y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo o furilo y en el que R7 representa alquilo (C₁-C₂).

- 15 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, furilo, pirazolilo, tienilo o pirrolilo, y en el que R7 representa fenilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es isoxazolilo, furilo, pirazolilo, tienilo o pirrolilo, y en el que R7 representa fenilo o alquilo (C₁-C₄) y en el que R9 representa (C₁-C₄) alquilo, halógeno u -ORa.

- 20 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es indolilo, indazolilo o tetrahydroindazolilo. Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heteroarilo y en el que dicho heteroarilo es indolilo, indazolilo o tetrahydroindazolilo, y en el que R7 representa alquilo (C₁-C₄) u -ORa.

- 25 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R7 se selecciona independientemente una o más veces del grupo de alquilo (C₁-C₄), arilo o halógeno.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R7 se selecciona independientemente una o más veces del grupo de alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, arilalquilo, heterocicloalquilalquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilalquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-COORc, -ORa o halógeno.

- 30 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que R7 se selecciona de fenilo, metilo, etilo, isopropilo, Cl o Br.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula en la que R7 se selecciona de fenilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, piperidilo, tert-butiloxicarbonilo, bencilo, tetrahidropiranilmetilo, -OCH₃, ciclopropilo, alilo, ciclopropilmetilo, Cl, Br o I.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R9 es halógeno u -ORa.

- 35 Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R9 es halógeno, -ORa, alquilo (C₁-C₄) o -SO₂Ra.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R9 es Cl, F u -OCH₃.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R9 es Cl, F, -OCH₃, metilo o metilsulfonilo.

- 40 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es heterocicloalquilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en la que R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 5-oxabicyclo[2.2.2]octano.

- 45 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R8 es alquilo (C₁-C₄).

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en la que R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno y en el que dicho heterocicloalquilo o heterocicloalqueno es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,

5-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, oxaspiro[4.5]dec-1-enilo, oxo-tiazolilo, dihidrotiazolilo, oxo-piranilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.2]nonanilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, isoindolinilo, dihidroquinolinilo, indolinilo o dihidroquinoxalinilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en la que R es heterocicloalquilo y en el que dicho heterocicloalquilo es indolinilo, benzoxazinilo o dihidroquinolinilo.

5 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R8 es metilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R8 es alquilo (C₁-C₄), arilo u =O.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es-NR11R12.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo o cicloalquilalquilo.

10 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆).

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo o arilalquilo.

15 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo, fenilo o bencilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, donde dicho alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R13, en donde R13 representa halógeno, alquilo (C₁-C₄) u -ORa.

20 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, indanilo, tetralinilo, feniletilo, ciclopropilmetilo o pirazolilo.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I anterior, en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, indanilo, tetralinilo, feniletilo, ciclopropilmetilo, pirazolilo, isoxazolilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, piridilo, piperidilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilo, ciclobutilo, alilo, propinilo o tiazolilo.

25 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R13 representa alquilo (C₁-C₄), ciano o F.

30 Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R13 representa alquilo (C₁-C₄), ciano, halógeno, =O, -ORa o -COORf.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R13 representa metilo, ciano, F, =O, -OCH₃ o -COOC(CH₃)₃.

35 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R11 o R12 representan independientemente hidrógeno.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto:

3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o

3-(5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o

3-(1S-canfanato) de ingenol o

40 3-(3-feniltriazol-4-carboxilato) de ingenol o

3-(2-fenilpirazol-3-carboxilato) de ingenol o

3-(1-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol o

3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o

3-(3-metil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o

45 3-(1-metilindol-3-carboxilato) de ingenol o

- 3-(3-feniltiofeno-2-carboxilato) de ingenol o
3-(5-fenilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol o
3-(N-etil-carbamato) de ingenol o
3-(N,N-dimetil-carbamato) de ingenol de ingenol o
- 5 3-(morfolina-4-carboxilato) de ingenol o
3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol o
3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol o
3-(N,N-dietil-carbamato) de ingenol o
3-(piperidin-1-carboxilato) de ingenol o
- 10 3-(N-bencil-N-metil-carbamato) de ingenol o
3-(N-ciclohexil-N-metil-carbamato) de ingenol o
3-(N-ciclohexil-carbamato) de ingenol o
3-(N-fenil)-carbamato) de ingenol o
3-(N-(indan-1-il)-carbamato) de ingenol o
- 15 3-(3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato) de ingenol o
3-(N-Metil-N-tetralin-1-il-carbamato) de ingenol o
3-(N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamato) de ingenol o
3-(N-metil-N-((S)-1-fenetil)-carbamato) de ingenol o
3-(N-metil-N-(ciclopropilmetil)-carbamato) de ingenol o
- 20 3-(isoquinolina-1-carboxilato) de ingenol o
3-(quinolin-4-carboxilato) de ingenol o
3-(cinolin-4-carboxilato) de ingenol o
3-(3-fenilimidazol-4-carboxilato) de ingenol o
3-(5-feniloxazol-4-carboxilato) de ingenol o
- 25 3-(1,2-benzoxazol-3-carboxilato) de ingenol o
3-(3-isopropil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o
3-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o
3-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
3-(4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
- 30 3-(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
3-(5-bromopirimidin-4-carboxilato) de ingenol o
3-(3-bromopiridin-2-carboxilato) de ingenol o
3-(5-metiltiazol-4-carboxilato) de ingenol o
3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
- 35 3-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxilato) de ingenol o
3-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxilato) de ingenol o
3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol o

- 3-(3,5-dietilisooxazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(1H-indol-7-carboxilato) de ingenol o
- 5 3-(2-tert-butil-5-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol o
- 10 3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-cloro-2,5-dimetil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol o
- 15 3-(1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-tert-butiloxicarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol o
 3-((2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
- 20 3-(5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol o
 -(5-metil-3-tert-butil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-tert-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
- 25 3-(3,5-dimetilisotiazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metil-4-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
- 30 3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(3,5-dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
- 35 3-(4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol o

- 3-(5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxilato) de ingenol o
 5 3-(4,5-dimetilisooxazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxilato) de ingenol o
 10 3-(1-metil-3-fenil-indol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 15 3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-metilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 20 3-(3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 25 3-(1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(N-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-ciclopentil-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-ciclopropil-N-metil-carbamato) de ingenol o
 30 3-(N-metil-N-(2-piridil)-carbamato) de ingenol o
 3-(4-oxo-2,3-dihidroquinolin-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(azepan-1-carboxilato) de ingenol o
 35 3-(N-(4-cloro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-metil-N-(2-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol o

- 3-(N-metil-N-(2-metil-fenil)-carbamato) de ingenol o
 3-(3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(N-etil-N-fenil-carbamato) de ingenol o
 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol o
 5 3-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato) de ingenol o
 3-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol o
 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO A) o
 10 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO B) o
 3-(N-metil-N-(N-(tert-butiloxicarbonil)-4-piperidil)-carbamato) de ingenol o
 3-(N-metil-N-(3-metil-fenil)-carbamato) de ingenol o
 3-(3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato) de ingenol o
 3-(isoindolin-2-carboxilato) de ingenol o
 15 3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamato) de ingenol o
 3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamato) de ingenol o
 3-(N-metil-N-(3-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol o
 3-(N-ciclobutil-N-metil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-alil-N-metil-carbamato) de ingenol o
 20 3-(N-metil-N-prop-2-inil-carbamato) de ingenol o
 3-(N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-carbamato) de ingenol o
 3-(N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol.
- Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol.
- 25 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol.
- Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol
- 30 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol.
- Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(3,5-dietilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol.
- Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol.
- 35 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol.
- Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol.
- 40 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula I, siendo dicho compuesto 3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol.

5 Definiciones

En el presente contexto, el término "alquilo (C_a-C_b)" en el que a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a-b átomos de carbono, por ejemplo 1-7 o 1-6, tal como 1-4 o 1-3 átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 7, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y heptilo.

10 El término "carbocíclico" se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico que tiene hasta 13 átomos en el anillo, por ejemplo 3-13 o 3-10 átomos en el anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo, cicloalquilo y cicloalquenilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalcano saturado mono-, bi- o tricíclico, que comprende 3-13 átomos de carbono, tal como 3-10, tal como 3-8, tal como 3-5 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y adamantilo.

15 El término "alqueno (C_a-C_b)" en el que a y b son números enteros se refiere a un radical alqueno de cadena lineal o ramificada mono-, di- o triinsaturada que tiene de a-b átomos de carbono, por ejemplo 2-7 o 2-6 o 2-4 o 2-3 átomos de carbono. Por lo tanto, cuando a es 1 y b es 7, por ejemplo, el término incluye etenilo, alilo, propenilo; 1-, 2- o 3-butenilo; 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo; 1-, 2-, 3-, 4- o 5-hexenilo.

20 El término "cicloalqueno" se refiere a radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos mono-, di- o triinsaturados, que incluyen radicales policíclicos, que comprenden 3-13 átomos de carbono, tales como 3-10, tal como 3-8, tal como 3-5 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

25 El término "alquino (C_a-C_b)" en el que a y b son números enteros se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono, por ejemplo 2-7 o 2-6 o 2-4 o 2-3 átomos de carbono, que comprende 1-2 triples enlaces C-C. Por lo tanto, cuando a es 1 y b es 7, por ejemplo, el término incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

El término "heterocíclico" se refiere a un radical carbocíclico como se definió anteriormente, que comprende 1-4 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, e incluye heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo, que incluye radicales policíclicos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos, que comprende 1-4 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S.

30 El término "heterocicloalquilo" se refiere además a un radical cicloalquilo, que incluye radicales policíclicos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos, que incluyen arilo, siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático, comprendiendo el radical cicloalquilo 1-4 heteroátomos, seleccionado de O, N o S por ejemplo piperazinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, 5-oxabicyclo[2.2.2]octano, dihidroquinolinilo, indolinilo, dihidroquinoxalinilo, oxo-tiazolilo, oxo-piranilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.2]nonanilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, isoindolinilo, indolinilo o tetrahidropiranilo, en particular tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo o 5-oxabicyclo[2.2.2]octano.

El término "heterocicloalqueno" se refiere a un radical cicloalqueno como se definió anteriormente, que incluye radicales policíclicos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos, que comprende 1-4 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo dihidropiranilo, dihidrotiazolilo.

40 El término "arilo" se refiere a un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-10 átomos de carbono, en particular fenilo, y anillos carbocíclicos condensados opcionalmente con al menos un anillo aromático, en particular anillos de 5 o 6 miembros. Así, el término incluye, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydro-naftalenilo, fenilo, naftilo, indenilo o indanilo, en particular fenilo, naftilo, indenilo o indanilo.

45 El término "heteroarilo" se refiere a radicales de anillos heterocíclicos aromáticos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos, que comprenden 1-4 heteroátomos, seleccionados de O, S y N, y 1-12 átomos de carbono, tales como 1-4 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros con 1-4 heteroátomos, o anillos bicíclicos condensados opcionalmente con 1-4 heteroátomos, y en los que al menos un anillo es aromático. Así, el término incluye, por ejemplo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, isotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, indazolilo, cinolilo, 1,2-benzoxazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, pirrolilo, isotiazolilo, tetrahydroindazolilo, oxadiazolilo en particular piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, isotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo,

5 bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, indazolilo, o en particular piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, isotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, indazolilo, cinolilo, 1,2-benzoxazolilo.

El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del séptimo grupo principal de la tabla periódica, preferiblemente flúor, cloro y bromo.

El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR, en la que R es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, etc.

10 El término "haloalcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -O-R-X₍₁₋₃₎, en la que R es alquilo como se indicó anteriormente, y X es halógeno como se indicó anteriormente, por ejemplo trifluorometoxi.

El término hidroxialquilo pretende indicar un radical primario, secundario o terciario de la fórmula -R-OH, en la que R es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo hidroximetilo o hidroxietilo.

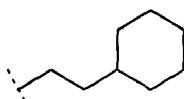
15 El término cianoalquilo pretende indicar un radical primario, secundario o terciario de la fórmula -R-CN, en la que R es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo cianometilo o cianoetilo.

El término haloalquilo pretende indicar un radical primario, secundario o terciario de la fórmula -R-X₍₁₋₃₎, en la que R es alquilo como se indicó anteriormente, y X es halógeno como se indicó anteriormente, por ejemplo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o difluorometilo.

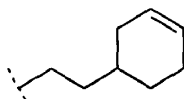
20 Cuando dos o más de los términos definidos anteriormente se usan en combinación, tales como arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y similares, debe entenderse que el primer radical mencionado es un sustituyente en el último radical mencionado, donde el punto de unión a otra parte de la molécula, está en este último radical.

El término "alcoxialquilo" pretende indicar un radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con un radical alcoxi como se definió anteriormente, es decir -R-O-R, en donde cada R es alquilo, igual o diferente, como se indicó anteriormente, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo.

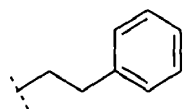
25 El término "cicloalquilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-cicloalquilo, en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;



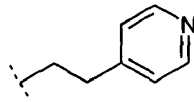
30 El término "cicloalquenilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-cicloalqueno, en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;



35 El término "arilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-Ar, en la que R' es alquilo como se definió anteriormente y Ar es arilo como se define anteriormente tal como;

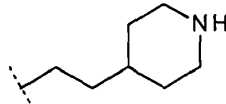


40 El término "heteroarilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-Het, en la que R' es alquilo como se definió anteriormente y Het es heteroarilo como se definió anteriormente tal como;



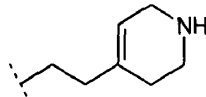
El término "heterocicloalquilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-heterocicloalquilo, en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;

5



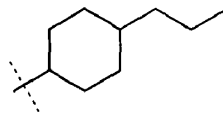
El término "heterocicloalquenilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R'-heterocicloalquenilo, en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;

10



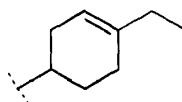
El término alquilcicloalquilo pretende indicar un radical de la fórmula -cicloalquil-R' en la que R' es alquilo como se define anteriormente tal como;

15



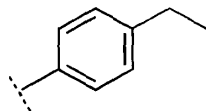
El término "alquilcicloalquenilo" pretende indicar un radical de la fórmula -cicloalquenilo-R', en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;

20

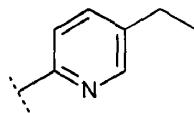


El término "alquilarilo" pretende indicar un radical de la fórmula -Ar-R', en la que R' es alquilo como se definió anteriormente y Ar es arilo como se define anteriormente tal como;

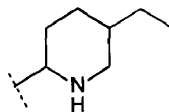
25



El término "alquilheteroarilo" pretende indicar un radical de la fórmula -Het-R', en la que R' es alquilo como se definió anteriormente y Het es heteroarilo como se definió anteriormente tal como;



El término "alquilheterocicloalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -heterocicloalquil-R', en donde R' es alquilo como se definió anteriormente tal como;



El término "sustituido" tal como se aplica a cualquier unidad estructural de la presente invención pretende indicar la sustitución con sustituyentes compatibles.

- 5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas por reacción de un compuesto de fórmula I que comprende una unidad estructural básica con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, colina, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactérico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, ácido salicílico, succínico, malónico, tartárico, benenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I que comprenden una unidad estructural ácida también se pueden preparar por reacción con una base adecuada tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, amoníaco o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo, dicitlohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina.

El término "solvato" pretende indicar una especie formada por interacción entre un compuesto, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en el que dichas especies están en forma sólida. Cuando el agua es el disolvente, dicha especie se denomina hidrato.

- 20 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma cristalina directamente por concentración a partir de un disolvente orgánico o por cristalización o recristalización en un disolvente orgánico o mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales pueden aislarse en forma esencialmente libre de disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las modificaciones y formas cristalinas y también mezclas de las mismas.
- 25 El término "cáncer" en el contexto de la presente invención está destinado a cubrir cáncer de piel tal como cáncer de piel no melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales. Los carcinomas de células basales cubren también los carcinomas basocelulares superficiales como el carcinoma nodular de células basales. El carcinoma de células escamosas cubre el carcinoma de células escamosas in situ (enfermedad de Bowen), el carcinoma de células escamosas invasivo, el carcinoma de células escamosas cutáneo, el carcinoma de células escamosas de la mucosa y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Otros tipos de cáncer incluyen cáncer hematológico tal como cánceres mieloides en particular tales como leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica; cáncer de próstata y vejiga que incluye hiperplasia prostática benigna, carcinoma intraepitelial de próstata, carcinoma de vejiga, adenocarcinoma de próstata y carcinoma de células renales. Otros tipos de cáncer incluyen cáncer relacionado con SIDA, neoma acústico, carcinoma adenoquístico, cáncer de la corteza suprarrenal, metaplasia mieloide agnogénica, alopecia, sarcoma alveolar de partes blandas, cáncer anal, angiosarcoma, anemia aplásica, astrocitoma, ataxia-telangiectasia, carcinoma de células basales (bcc), cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de intestino, glioma de tronco encefálico, cáncer de cerebro y SNC, cáncer de mama, cáncer del SNC, cáncer carcinoide, cáncer de cuello uterino, cáncer cerebral infantil, cáncer infantil, sarcoma de tejido blando infantil, condrosarcoma, coriocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer cutáneo-linfoma hepático, dermatofibrosarcoma-protuberans, cáncer desmoplásico de células pequeñas y redondas, carcinoma ductal, cáncer endocrino, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de vías biliares hepáticas extra, cáncer de ojo, ojo:melanoma, retinoblastoma, cáncer de próstata, anemia de fanconi, fibrosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer carcinoide gastrointestinal, cánceres genitourinarios, cánceres de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cánceres ginecológicos, neoplasias hematológicas incluyendo leucemia mieloide aguda, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer de mama hereditario, histiocitosis, enfermedad de Hodgkin, virus del papiloma humano, mola hidatidiforme, hipercalcemia, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, cáncer de células T isla, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhan, cáncer de laringe, leiomiomasarcoma, síndrome lifraumeni, cáncer de labios, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfedema, linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama masculino, cáncer rabdoide maligno de riñón, meduloblastoma, mesotelioma, cáncer metastásico, cáncer de boca, neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, mieloma, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasal, cáncer nasofaríngeo, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibromatosis, síndrome de rotura nijmegen, cáncer de pulmón no microcítico (nscl), cánceres oculares, cáncer de esófago, cáncer de cavidad oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, ostomía cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de glándula parótida, cáncer de pene, cánceres neuroectodérmicos periféricos, cáncer pituitario, policitemia vera, cáncer de próstata, cánceres raros y trastornos asociados, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, síndrome de Rothmund Thomson, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, schwannoma, síndrome de sezary, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCL), cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos,

cáncer de médula espinal, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales (vejiga), cáncer de células transicionales (pelvis renal-/uréter), cáncer trofoblástico, cáncer de uretra, cáncer del sistema urinario, uroplaquinas, sarcoma uterino, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y cáncer de Wilms. El cáncer sólido que se trata usando los métodos de la presente invención puede ser una lesión primaria o puede ser el resultado de metástasis de un cáncer primario. Además, si el cáncer sólido es una metástasis de un cáncer primario, el cáncer primario puede ser un cáncer sólido primario como se describió anteriormente o puede ser un cáncer primario disperso.

En una realización de la invención, "cáncer" es cáncer de piel.

En las realizaciones de la invención, el cáncer de piel es cáncer de piel no melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales tal como carcinomas basocelulares superficiales o carcinoma nodular de células basales.

La expresión "trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con hiperplasia o neoplasia" en el contexto de la presente invención está destinada a cubrir trastornos o enfermedades tales como verrugas cutáneas, que incluyen verrugas comunes (*Verruca vulgaris*), verrugas plantares (*Verruca plantaris*) y verrugas planas (*verruca plana*); verrugas genitales (condiloma acuminado), granuloma piógeno, hemangioma, esclerodermia; cánceres y lesiones precancerosas tales como queratosis actínica, carcinoma de células escamosas que incluye carcinoma de células escamosas in situ (enfermedad de Bowen), carcinoma de células escamosas invasivo, carcinoma de células escamosas cutáneo, carcinoma de células escamosas de la mucosa, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; carcinoma de células basales que incluye carcinoma basocelular superficial y carcinoma basocelular nodular; cáncer de vejiga, lentigo maligno, displasia cervical, displasia de vulva y displasia anal, melanoma primario in situ, cáncer de cabeza y cuello, metástasis cutánea de cualquier tipo de cáncer, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, tumor de células de Merkel, cáncer de próstata, micosis fungoide, neoplasias intraepiteliales incluyendo anal, neoplasia intraepitelial cervical, ductal, oral, perianal, prostática, peneana, vaginal y vulvar.

El término "indicaciones cosméticas" en el contexto de la presente invención está destinado a cubrir indicaciones tales como: piel fotodañada, queratosis seborreica, cicatrices, queloides, melasma, poiquilodermia de Civatte, eliminación de tatuajes, Naevi y etiquetas de piel.

El término "piel fotodañada" en el contexto de la presente invención está destinado a cubrir líneas finas, arrugas y envejecimiento por UV. El envejecimiento por UV a menudo se manifiesta por un aumento en el grosor epidérmico o la atrofia epidérmica y, más notablemente, por la elastosis solar, la acumulación de material que contiene elastina justo debajo de la unión dérmica-epidérmica. El colágeno y las fibras elásticas se fragmentan y desorganizan. A nivel cosmético, esto se puede observar como un enrojecimiento y/o engrosamiento de la piel que produce una apariencia correosa, fragilidad de la piel y pigmentación irregular, pérdida de tono y elasticidad, así como arrugas, sequedad, manchas solares y formación profunda de surcos.

El término "infecciones virales" en el contexto de la presente invención está destinado a cubrir infecciones por VPH que conducen a la formación de verrugas en el cuerpo, tales como la piel, los genitales y la boca. HPV se refiere al virus del papiloma humano. Otros virus se seleccionan de adenovirus, papovavirus, herpes (como simplex)-, varicela-zóster, virus de Epstein-Barr-, virus CMV, virus contagiosos (tal como viruela), virus vaccinia, virus de hepatitis A, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, Rhino, virus de polio, rubéola, arbo, rabia, influenza A y B, sarampión, paperas y VIH, HTLV I y II. En una realización de la invención, la infección por HPV se refiere a verrugas comunes o verrugas genitales.

El término "infecciones bacterianas" en el contexto de la presente invención pretende cubrir infecciones bacterianas procariotas y eucariotas y bacterias Gram positivas y Gram negativas y Gram variables y bacterias intracelulares. Ejemplos de bacterias incluyen *Treponema*, *Borrelia*, *Neisseria*, *Legionella*, *Bordetella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Hemophilus*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Mycobacterium*, *Ureaplasma* y *Listeria*. En particular las especies: *Treponema pallidum*, *Borrelia Burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoea*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Hemophilus influenzae*, *Rickettsia rickettsii*, *Chlamydia trachomatis*, Neumonía por micoplasma, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diptheriae*, *Propionibacterium acne*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* y *Listeria monocytogenes*. Organismos eucariotas inferiores incluyen levaduras y hongos como *Pneumocystis nterinii*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton* y *Microsporum*. Organismos eucariotas complejos incluyen gusanos, insectos, arácnidos, nematodos, Aemobe, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Blantidium coli*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* o *Leishmania*.

En el contexto de la presente invención, el término "cicatrización de heridas" significa: reducir o minimizar el tejido cicatricial o mejorar la estética o el resultado funcional en una herida y la reducción de cicatrices, en el que la herida es cutánea, crónica o por ejemplo asociada a diabetes, e incluye cortes y laceraciones, incisiones quirúrgicas,

pinchazos, gracias, arañazos, heridas por compresión, abrasiones, heridas por fricción, heridas crónicas, úlceras, heridas por efecto térmico, heridas químicas, heridas resultantes de infecciones patogénicas, sitios de donante y receptor de injerto/trasplante de piel, condiciones de respuesta inmune, heridas orales, estomacales o intestinales, cartílago o hueso dañado, costados de amputación y lesiones de córnea.

- 5 Los compuestos de la presente invención se contemplan en el tratamiento de cáncer, queratosis actínica, queratosis seborreica, infecciones virales, infecciones bacterianas, curación de heridas y tratamiento de la piel dañada por la luz.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento del carcinoma basocelular superficial (BCC), BCC nodular, carcinoma de células escamosas o carcinoma de células escamosas in situ (SCCIS).
- 10 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de la queratosis actínica.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para uso en el tratamiento de la queratosis seborreica.
- 15 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de la piel fotodañada.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para uso en el tratamiento de lesiones causadas por infección por HPV.
- En una realización de la invención, las lesiones son verrugas comunes o verrugas genitales.
- 20 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de carcinoma de células escamosas in situ o carcinoma invasivo de células escamosas.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento del carcinoma de células escamosas cutáneo, el carcinoma de células escamosas de la mucosa o el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.
- 25 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento del carcinoma basocelular superficial o el carcinoma basocelular nodular.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de verrugas cutáneas o verrugas genitales.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de verrugas comunes, verrugas plantares y verrugas planas.
- 30 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de lentigo maligno.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal o neoplasia intraepitelial de vulva.
- 35 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.
- En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula I anterior en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de la explosión oxidativa de neutrófilos.
- 40 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de la liberación de IL-8 de queratinocitos.
- En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección que responde a la inducción de necrosis.
- 45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior para uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de la explosión oxidativa de neutrófilos.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior para uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de la liberación de IL-8 de queratinocitos.
- 50

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior para su uso en el tratamiento o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la inducción de necrosis.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, para uso en el tratamiento, prevención, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con queratosis actínica, queratosis seborreica, cáncer, piel fotodañada o lesiones causadas por infección por HPV.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con queratosis actínica, queratosis seborreica, cáncer, piel fotodañada o lesiones causadas por infección por VPH.

Composiciones farmacéuticas

10 Para uso en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en forma de una composición farmacéutica. La invención, por lo tanto, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, elixires, jarabes, emulsiones, ampollas, supositorios o soluciones o suspensiones parenterales; para administración oral, parenteral, oftálmica, transdérmica, intraarticular, tópica, pulmonar, nasal, bucal o rectal o de cualquier otra manera apropiada para la formulación de compuestos de la invención y de acuerdo con prácticas aceptadas tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

20 Para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, un compuesto de fórmula I se puede combinar de manera adecuada con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua o similares. Además, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes aromatizantes y colorantes adecuados, según corresponda. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol o ceras. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio o cloruro de sodio. Los agentes desintegrantes incluyen, por ejemplo, almidón, metil celulosa, agar, bentonita o goma de xantano. Los excipientes adicionales para cápsulas incluyen macrogol o lípidos.

30 Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el compuesto activo de fórmula I se mezcla con uno o más excipientes, tales como los descritos anteriormente, y otros diluyentes farmacéuticos tales como agua para hacer una composición de preformulación sólida que contiene una homogénea mezcla de un compuesto de fórmula I. El término "homogéneo" se entiende que significa que el compuesto de fórmula I se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como tabletas o cápsulas.

35 En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción hecha por el médico. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0.01 mg y 200 mg, preferiblemente entre 0.01 mg y 20 mg, tal como 0.01-5 mg de un compuesto de fórmula I.

40 Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otros, de la edad y el estado del paciente, la gravedad de la enfermedad por tratar y otros factores bien conocidos por el médico en ejercicio. El compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo diariamente o con intervalos semanales. En general, una dosis única estará en el rango de 0.01 a 200 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, la dosis diaria completa se administra de una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

45 Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman & Gilman, novena edición, J.G. Hardman y L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosis útiles de dichos compuestos. La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más de otros compuestos activos puede ser concomitante o secuencial.

50 Las formulaciones líquidas para administración oral o parenteral del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas y emulsión con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, goma arábica, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

55 Para administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa, la composición farmacéutica preferiblemente comprende un compuesto de fórmula I disuelto o solubilizado en un disolvente farmacéuticamente aceptable apropiado. Para la administración parenteral, la

composición de la invención puede incluir un disolvente acuoso o no acuoso estéril, en particular agua, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica, solución reguladora u otro disolvente utilizado convencionalmente para la administración parenteral de sustancias terapéuticamente activas. La composición se puede esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, adición de un agente esterilizante a la composición, irradiación de la composición o calentamiento de la composición. Alternativamente, el compuesto de la invención se puede proporcionar como una preparación sólida estéril, por ejemplo un polvo liofilizado, que se disuelve en disolvente estéril inmediatamente antes de su uso. La composición destinada a la administración parenteral puede comprender adicionalmente aditivos convencionales tales como estabilizantes, tampones o conservantes, por ejemplo antioxidantes tales como hidroxibenzoato de metilo. Las composiciones para administración rectal pueden estar en forma de un supositorio que incorpora el ingrediente activo y un vehículo tal como manteca de cacao, o en forma de un enema. Las composiciones adecuadas para la administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del ingrediente activo que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. También se pueden usar formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables para presentar el ingrediente activo tanto para administración intraarticular como oftálmica.

Las composiciones adecuadas para administración tópica, que incluyen tratamiento oftálmico, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener adicionalmente, preferiblemente, una ciclodextrina. Las composiciones adecuadas para la administración a la cavidad nasal o bucal o para inhalación incluyen formulaciones en polvo, autopropulsadas y en aerosol, tales como aerosoles y atomizadores.

La piel humana, en particular la capa externa, el stratum corneum, proporciona una barrera efectiva contra la penetración de patógenos microbianos y productos químicos tóxicos. Si bien esta propiedad de la piel es generalmente beneficiosa, complica la administración dérmica de productos farmacéuticos ya que una gran cantidad, si no la mayoría, del ingrediente activo aplicado sobre la piel de un paciente que padece una enfermedad dérmica puede no penetrar en las capas viables de la piel donde ejerce su actividad.

La penetración de la piel se facilita mediante la adición de potenciadores de la penetración que incluyen alcohol isopropílico, sulfóxidos, azonas, pirrolidinas, alcanoles y glicoles. En realizaciones de la invención, los potenciadores de la penetración incluyen DMSO, laurocaprama, 2-pirrolidona, decanol y propilenglicol. En una realización de la invención, el potenciador de la penetración es alcohol isopropílico.

En realizaciones de la invención, el compuesto terapéuticamente activo se disuelve en un disolvente adecuado. Disolventes adecuados son glicoles, cetonas, acetatos y éteres. Se ha demostrado que los compuestos de ingenol tienen buena estabilidad en alcoholes como el alcohol bencílico y el alcohol isopropílico. En general, los compuestos de ingenol han demostrado previamente tener buena estabilidad a pH bajo. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica está por debajo de 7. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 6. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4.5. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica está por debajo de 4.0. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4.5 y no inferior a 2.5. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4.0 y no inferior a 2.5. El intervalo de pH preferido se puede obtener incluyendo un regulador apropiado. En una realización de la invención, el regulador es un regulador de acetato. En realizaciones de la invención, se usa un regulador de citrato. En realizaciones de la invención, se usa un regulador mixto de citrato-fosfato.

En una realización, la composición es un ungüento. Según la clasificación actual de la FDA, un ungüento es una dosificación semisólida que puede contener agua y sustancias volátiles en una cantidad de hasta 20% en peso y que contiene más del 50% en peso de hidrocarburos, ceras o polioles en el vehículo. Así, de acuerdo con la invención, el ungüento puede ser una composición de agua en aceite en cuyo caso la nanosuspensión se puede añadir como tal a los componentes lipófilos de la composición, de forma que la composición contenga hasta 10% en peso o, preferiblemente, hasta 5% en peso de la fase acuosa. Alternativamente, la composición puede ser un ungüento no acuoso que contiene menos del 2%, preferiblemente menos del 1%, de agua libre en peso de la composición.

El vehículo del ungüento puede contener adecuadamente una parafina seleccionada entre parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena de C_{5-60} y mezclas de los mismos. Un vehículo del ungüento usado con frecuencia es petrolato o parafina blanda blanca, que se compone de hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena, alcanzando un máximo de C_{40-44} , o una mezcla de vaselina y parafina líquida (que consiste en hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena que alcanzan un máximo de C_{28-40}) Mientras que la vaselina proporciona la oclusión de la superficie de la piel tratada, reduciendo la pérdida transdérmica de agua y potenciando el efecto terapéutico del ingrediente activo en la composición, tiende a tener una sensación grasosa y/o pegajosa que persiste durante bastante tiempo después de la aplicación, y no se puede untar fácilmente. Por lo tanto, puede preferirse emplear parafinas que consisten en hidrocarburos de una longitud de cadena algo inferior, tales como parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena que alcanzan un máximo a C_{14-16} , C_{18-22} , C_{20-22} , C_{20-26} o mezclas de los mismos. Se ha encontrado que tales parafinas son más cosméticamente aceptables ya que son menos pegajosas y/o grasosas en la aplicación y se pueden esparcir más fácilmente. Por lo tanto, se espera que den como resultado un mejor cumplimiento del paciente. Parafinas adecuadas de este tipo son fabricadas por Sonneborn y comercializadas

con el nombre comercial Sonnecone, por ejemplo Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 y Sonnecone HV. Estas parafinas se describen y caracterizan adicionalmente en WO08/141078. (La composición de hidrocarburos de las parafinas ha sido determinada por cromatografía de gases).

5 Para impartir una viscosidad deseada a la composición, puede incluir adecuadamente un ingrediente lipófilo que aumenta la viscosidad, tal como una cera. La cera puede ser una cera mineral compuesta de una mezcla de hidrocarburos de alto peso molecular, por ejemplo alcanos C_{35-70} saturados, tales como cera microcristalina. Alternativamente, la cera puede ser una cera vegetal o animal, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos C_{14-32} y alcoholes grasos C_{14-32} , tales como cera de abeja. La cantidad de ingrediente que aumenta la viscosidad puede variar de acuerdo con el poder de viscosificación del ingrediente, pero puede estar típicamente en el intervalo de 1-20% en peso de la composición. Cuando el ingrediente que aumenta la viscosidad es cera microcristalina, está presente típicamente en una cantidad en el intervalo de 5-15% en peso, por ejemplo 10% en peso, de la composición.

10 Para mantener una buena estabilidad física de la composición, en particular para evitar la separación de las fases acuosa y lipídica en la misma, puede ser ventajoso incluir un emulsionante de agua en aceite con un valor de HLB de 3-8. Ejemplos de tales emulsionantes son polioxietileno C_{8-22} alquil éteres, por ejemplo polioxietileno estearil éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno oleil éter o polioxietileno lauril éter. La cantidad de emulsionante está típicamente en el intervalo de 2-10% p/p de la composición.

15 En otra realización, la composición es una crema que puede comprender componentes similares al ungüento, pero que típicamente es una emulsión de aceite en agua que contiene una cantidad sustancial de agua.

20 La composición también puede comprender otros componentes usados comúnmente en formulaciones dérmicas, por ejemplo antioxidantes (por ejemplo, alfa-tocoferol), conservantes tales como alcohol bencílico, edetato de sodio, pigmentos, agentes calmantes de la piel, agentes de curación de la piel y agentes acondicionadores de la piel tales como urea, alantoína o bisabolol, cf. CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2ª edición, 1992. En una realización de la invención, el conservante es alcohol bencílico.

25 En una realización, la composición es un gel. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros derivados de celulosa solubles en agua, tales como polímeros de hidroxialquilcelulosa. En realizaciones de la invención, los polímeros son hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Otros agentes gelificantes son celulosas tales como carboximetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y metilcelulosa, carbómero tal como carbopol y carragenanos. En realizaciones de la invención, el agente gelificante es derivado de celulosa. En realizaciones de la invención, la celulosa es una hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxietilcelulosa.

30 En una realización de la invención, la composición comprende compuesto activo, potenciador de la penetración, conservante, agente gelificante y regulador a un pH inferior a 4 y no inferior a 2.5. Para la administración tópica, el compuesto de fórmula I puede estar presente típicamente en una cantidad de 0.001 a 20% en peso de la composición, tal como de 0.01% a 10%. En realizaciones de la presente invención, el compuesto activo está presente en 0.05-1%. En una realización de la presente invención, el compuesto activo está presente en 0.01-0.5%. En una realización de la presente invención, el compuesto activo está presente en una concentración de aproximadamente 0.1%. En una realización de la invención, la composición comprende 0.005-0.1% de compuesto activo, 20-40% de alcohol isopropílico, 0.5-10% de alcohol bencílico, 0.5-5% de hidroxietilcelulosa y regulador de citrato hasta 100%.

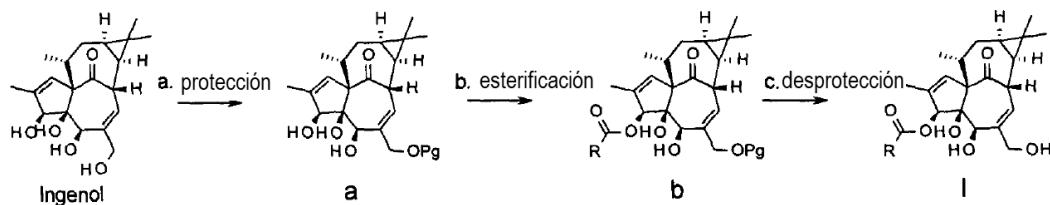
La formulación de derivados de ingenol en un gel para aplicación tópica se ha descrito en el documento WO07/068963.

Métodos de preparación

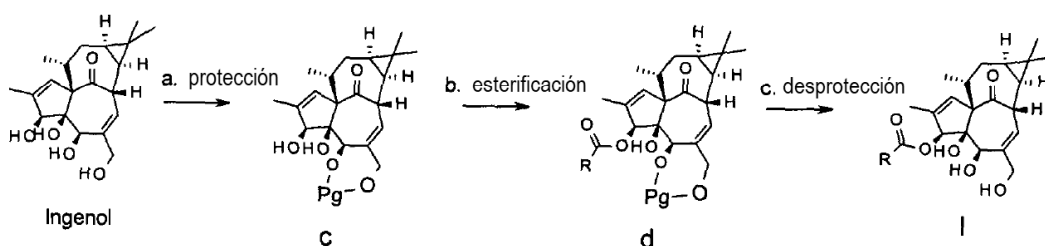
40 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descritas a continuación junto con métodos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Además, en los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluidas la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se eligen como condiciones estándar para esa reacción, que debe ser fácilmente reconocido por un experto en la técnica. No todos los compuestos que caen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y se pueden usar métodos alternativos. Los compuestos de la presente invención o cualquier intermedio se pueden purificar si se requiere usando métodos estándar bien conocidos por un químico experto en síntesis orgánica, por ejemplo métodos descritos en W. Armarego "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann, 6ª ed. 2009. Los materiales de partida son compuestos conocidos, disponibles comercialmente, o se pueden preparar mediante métodos sintéticos de rutina bien conocidos por una persona experta en la técnica.

55 Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos y ejemplos generales no limitantes.

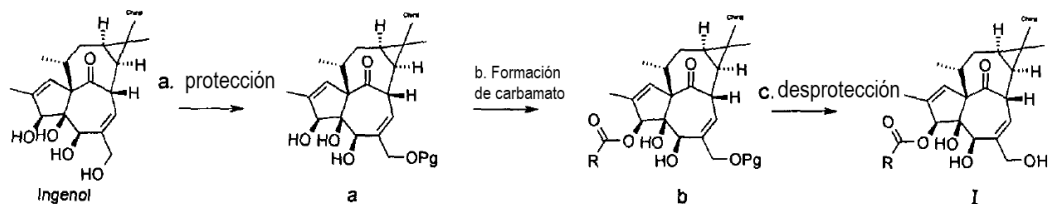
Esquema 1



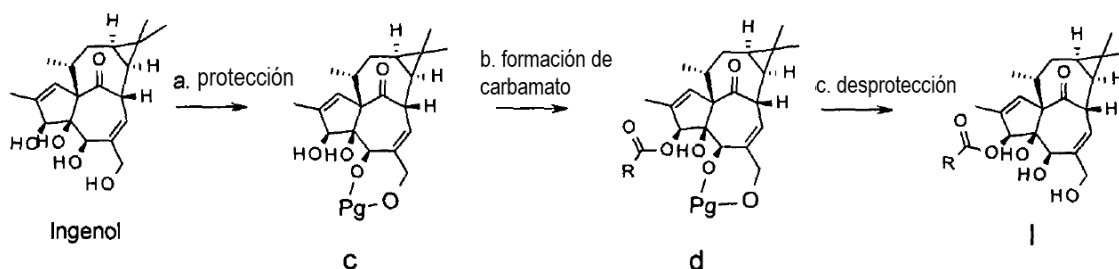
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Los compuestos de la fórmula general I pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas 1, 2, 3 o 4 haciendo reaccionar ingenol con un agente protector de hidroxilo o un agente de protección dihidroxilo para proporcionar los derivados de ingenol protegidos a o c según los métodos descritos en, pero no limitado a "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 o en P.J. Kocienski, "Group protection", 3ª ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas en el mismo.

Por ejemplo, el compuesto a, en el que el grupo protector (Pg) es trifenilmetilo, se puede sintetizar haciendo reaccionar ingenol con un reactivo de trifenilmetilo tal como fluoroborato de trifenilmetilpiridinio o cloruro de trifenilmetilo en un disolvente adecuado tal como piridina, N,N-dimetilformamida o diclorometano en presencia o en ausencia de una base (por ejemplo, Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878). El compuesto a, en el que el grupo protector (Pg) es sililo, puede sintetizarse por ejemplo haciendo reaccionar ingenol con un cloruro de sililo tal como cloruro de tert-butildimetilsililo, cloruro de tert-butildifenilsililo o cloruro de triisopropilsililo en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, piridina, diclorometano, tetrahydrofurano o acetonitrilo en presencia de una base adecuada tal como imidazol, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-(N,N-dimetilamino) piridina (por ejemplo, Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., (1982), 37B, 1640-47), o haciendo reaccionar el compuesto (II) con un triflato de sililo tal como

trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo en un disolvente adecuado tal como diclorometano en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

5 El compuesto a donde Pg es 2-tetrahidropirano, se puede sintetizar por ejemplo haciendo reaccionar ingenol con dihidropirano en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico.

10 El compuesto c en el que el grupo protector (Pg) representa un acetal tal como bencilidenacetal puede prepararse por ejemplo haciendo reaccionar ingenol con benzaldehído o benzaldehído dimetilacetal en un disolvente adecuado tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico. El compuesto c en el que el grupo protector (Pg) representa un cetal tal como isopropilideno cetal puede sintetizarse por ejemplo haciendo reaccionar ingenol con una cetona tal como acetona o un dimetoxi cetal tal como 2,2-dimetoxipropano en un disolvente adecuado tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico (por ejemplo, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 37b, 748-756). La acetona y el 2,2-dimetoxipropano también pueden actuar como solventes.

15 Como se representa en el esquema 1 y 2, los derivados de ingenol protegidos a o c pueden esterificarse para dar compuestos de la fórmula general b y d según los métodos para la esterificación de grupos hidroxilo descritos en, pero no limitados a, "Esterification" por J. Otera, Wiley-VCH, 2003 y referencias citadas en este documento. El compuesto b y d puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a y c con un derivado de ácido activado tal como un haluro de ácido tal como cloruro de ácido. La esterificación por reacción con cloruro de ácido puede tener lugar en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno sin un activador, o puede tener lugar en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina. (por ejemplo, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 20 37b, 748-756). El compuesto b y d puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a o c con un derivado de ácido activado tal como un anhídrido de ácido. La esterificación por reacción con un anhídrido de ácido puede tener lugar sin un catalizador (por ejemplo, Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878), o en presencia de un catalizador ácido usando un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o triflato de bismuto (III), o en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina.

25 Los compuestos b o d pueden sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a o c con un derivado de ácido activado tal como un anhídrido mixto de un ácido tal como ácido triclorobenzoico. La esterificación por reacción con un anhídrido mixto puede tener lugar en un disolvente adecuado sin catalizador, o en presencia de un catalizador ácido usando un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o bismuto (III) triflato, o en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. El compuesto b y d puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a o c con un ácido en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida con o sin la presencia de una base tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina y con o sin catalizadores tales como 4-(N,N-dimetilamino)piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano (por ejemplo, Appendino et al., Eur. J. Org. Chem. (1999), 3413). Los reactivos de acoplamiento soportados sólidos también se pueden usar en la etapa de esterificación [Nam, N.-H., Journal of Combinatorial Chemistry, (2003), 5, 479-545, o "Esterification" por J. Otera, Wiley-VCH, 2003].

30 Los compuestos de fórmula b, d o l del esquema 1 o 2 anterior, pueden sintetizarse por ejemplo mediante esterificación enzimática haciendo reaccionar el compuesto a, c o ingenol con un donador de acilo tal como un anhídrido de ácido, un éster tal como éster de vinilo o un tioéster en presencia de una enzima tal como una lipasa o una esterasa.

35 Como se representa en el esquema 3 y 4, los derivados de ingenol protegidos a o c pueden carbamoilarse para dar compuestos de la fórmula general b y d de acuerdo con los métodos de carbamoilación de grupos hidroxilo descritos en, pero no limitados a, "Functions Containing a Carbonyl Group and at Least One Chalcogen (but not Halogen)" por H. Eckert en "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" Eds. A.R. Katritzky and R.J.K. Taylor, Vol 6, por ejemplo, 440-444, Elsevier, 2005 y referencias citadas en este documento. El compuesto b y d puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a y c con un derivado de ácido carbámico activado tal como un haluro de carbamoilo, tal como un cloruro de carbamoilo. La carbamoilación por reacción con un cloruro de carbamoilo puede tener lugar en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano o tolueno sin un activador, o puede tener lugar en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, carbonato de potasio o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

40 El compuesto b y d puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a y c con un isocianato para dar carbamatos monosustituídos en N. La formación de carbamato por reacción con un isocianato puede tener lugar en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo sin un catalizador, o puede tener lugar en presencia de una base tal como trietilamina.

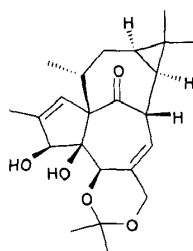
55 Los compuestos de fórmula l se pueden preparar mediante la eliminación selectiva de los grupos protectores Pg de los compuestos de la estructura general b y d de acuerdo con los métodos para la desprotección de los grupos protectores hidroxilo o dihidroxilo descritos, pero no limitados a grupos protectores en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 o en P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3ª ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas en los mismos.

Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general d en la que Pg representa un acetal tal como acetal de bencilideno o un cetal tal como un cetal isopropílico por escisión del grupo protector en presencia de un ácido adecuado tal como hidrógeno acuoso cloruro, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol o tetrahidrofurano acuoso. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa un alcóxialquilo tal como 2-tetrahidropiraniolo escindiendo la unidad estructural acetal, por ejemplo mediante escisión catalizada por ácido en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por ejemplo a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa sililo tal como tert-butildimetilsililo haciendo reaccionar el compuesto b con un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol o haciéndolo reaccionar con un fluoruro fuente tal como fluoruro de tetra n-butilamonio o tetrafluorosilano en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa trifenilmetilo haciendo reaccionar el compuesto b con un ácido adecuado tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como éter, metanol o diclorometano.

Ejemplo

General

Todos los materiales de partida utilizados están disponibles comercialmente, a menos que se describa lo contrario. Para los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN), se citan los valores de desplazamiento químico (δ) (en ppm); el tetrametilsilano ($\delta = 0.00$) es el estándar. Se da el valor definido de un singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q) o un rango (m). Los carbamatos pueden mostrar señales duplicadas, debido a la existencia de rotámeros syn/anti. Todos los solventes orgánicos usados eran anhidros, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía instantánea se realizó en gel de sílice. Se usaron mezclas apropiadas de acetato de etilo y heptano como eluyentes a menos que se indique lo contrario. Los compuestos se detectaron en placas de TLC por desarrollo con solución acuosa de permanganato de potasio.

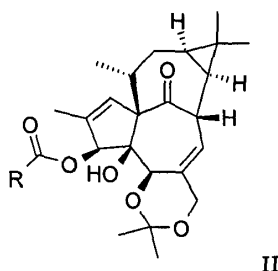


Ingenol-5, 20-acetonido

Se disolvió ingenol (1.00 g, 2.30 mmol) en una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en acetona (0.47 mg/mL, 22.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A esta solución se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (0.2 mL). La mezcla obtenida se concentró al vacío. El residuo se recogió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 19:1 \rightarrow heptano/acetato de etilo 0:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (616 mg, 69%). (Véase también: Opferkuch, H.J. et al., Z. Naturforsch., (1981), 86b, 878-887).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.25 (ddd, $J = 15.7, 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.77 (dt, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 - 0.87 (m, 4H), 0.70 (td, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H).

Procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula general II



Procedimiento a

- 5 Una mezcla de ácido carboxílico (0.100 mmol), diciclohexilcarbodiimida (0.100 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0.0025 mmol) e 5,20-acetónido (0.050 mmol) se agitó a temperatura ambiente en diclorometano durante 20-24 h. La mezcla se mezcló con acetato de etilo, se filtró y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título como un sólido blanco.

Procedimiento b

- 10 Se agitó una mezcla de cloruro de acilo (0.0625 mmol), diisopropiletilamina (0.075 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0.070 mmol) e 5,20-acetónido (0.050 mmol) a 55°C en tetrahidrofurano durante 6-20 h. La mezcla se mezcló con acetato de etilo, se filtró y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título como un sólido blanco.

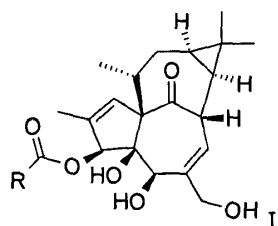
Procedimiento c

- 15 Se agitó una mezcla de ácido carboxílico (0.100 mmol), diciclohexilcarbodiimida (0.100 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0.025 mmol) e 5,20-acetónido (0.050 mmol) en un horno de microondas a 150°C en acetonitrilo durante 5 min. La mezcla se mezcló con acetato de etilo, se filtró y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título como un sólido blanco.

Procedimiento d

- 20 Se agitó una mezcla de cloruro de acilo (0.125 mmol), diisopropiletilamina (0.250 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (0.025 mmol) e 5,20-acetónido (0.050 mmol) en un horno de microondas a 150°C en acetonitrilo durante 10-30 min. La mezcla se mezcló con acetato de etilo, se filtró y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título como un sólido blanco.

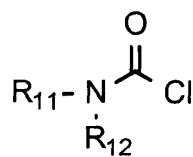
Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula general I



Procedimiento e

- 30 Se disolvió 5,20-acetonida-3-acilato de ingenol o 5,20-acetonida-3-carbamato de ingenol (0.10 mmol) en tetrahidrofurano (0.47 mL) bajo argón. Se añadió una solución acuosa de HCl (4 M, 4.7 µL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20-27 h. El tetrahidrofurano se puede reemplazar con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente se acorta a 0.5 h. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 5:1 → heptano/acetato de etilo 3:7), dando el compuesto del título. Para compuestos más polares, se usó un gradiente de diclorometano/metanol 98:2 → diclorometano/metanol 95:5.

Procedimiento general para la preparación de cloruros de carbamoilo

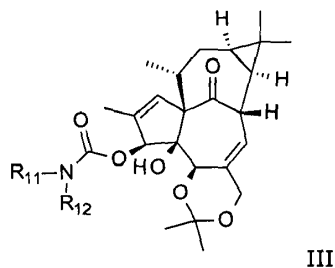


Procedimiento f

5 A una solución de una amina secundaria (1.2 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se añadió hidrogenocarbonato de potasio (3.0 mmol) o una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina, seguido de trifosgeno (1.0 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se filtró y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron a vacío dando el compuesto del título.

Procedimientos generales para la preparación de compuestos de 5,20-acetonida-3-carbamato de ingenol de fórmula general III

10



Procedimiento g

15 Una mezcla de cloruro de carbamoilo (0.390 mmol), carbonato de potasio (0.616 mmol) e 5,20-acetónido (0.077 mmol) se agitó a 80°C en acetonitrilo durante 16-24 h. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título.

Procedimiento h

20 Se agitó una mezcla de cloruro de carbamoilo (0.390 mmol), carbonato de potasio (0.616 mmol) e 5,20-acetónido (0.077 mmol) en un horno de microondas a 160°C en acetonitrilo durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título.

Procedimiento i

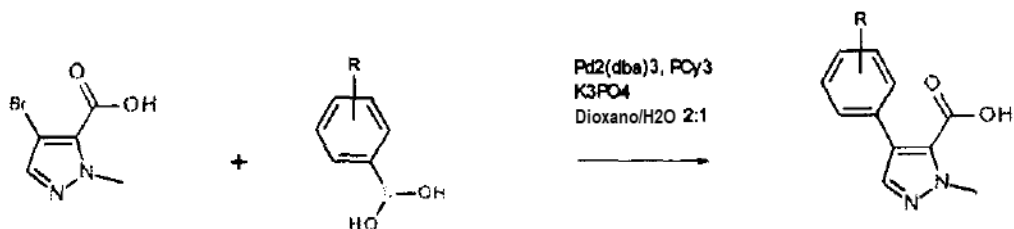
25 Se agitó una mezcla de un isocianato (0.231 mmol), carbonato de potasio (0.385 mmol) e 5,20-acetónido (0.077 mmol) a 80°C en acetonitrilo durante 16-24 h. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título.

Procedimiento j

30 A una solución de 5,20-acetónido (0.10 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C en atmósfera de argón se añadió gota a gota litiobis(trimetilsilil)amida 1M en THF (0.10 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota un cloruro de carbamoilo (0.20 mmol), disuelto en 0.2 ml de THF, y la mezcla de reacción se devolvió lentamente a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió 2 gotas de agua seguido de diclorometano (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (heptano → heptano/acetato de etilo 7:3), dando el compuesto del título.

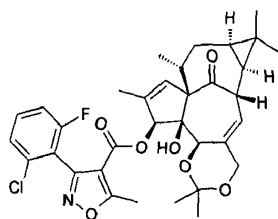
Procedimiento general para la preparación de ácidos 1-metilpirazol-5-carboxílicos 4-aril sustituidos

35 Procedimiento k



Se empleó el método descrito por G. C. Fu et al *Angew. Chem.* 2006, 118, 1304-1306.

- 5 Una mezcla heterogénea de ácido 1-metil-4-bromopirazol-5-carboxílico (1 mmol), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.1 mmol), triciclohexilfosfina (0.2 mmol), fosfato de potasio (3 mmol) y el ácido fenilborónico apropiado (1.5 mmol), agua (2 mL) y dioxano (4 mL) se agitó en una atmósfera de argón en un horno de microondas a 180°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó parcialmente, se añadió NaOH acuoso 5N (1 mL), se lavó 3 veces con dietil éter. La solución acuosa se acidificó con HCl 4N, el precipitado se aisló por filtración y se secó para proporcionar el ácido 1-metilpirazol-5-carboxílico sustituido con 4-arilo crudo que se usó sin purificación adicional.
- 10



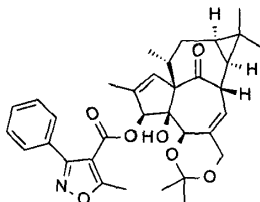
Preparación 601:

5,20-acetonida-3-(5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 601)

- 15 El compuesto 601 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carbonilo.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.85-5.84 (d, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.23-4.06 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.73 (d, 3H), 0.66-0.58 (m, 1H).



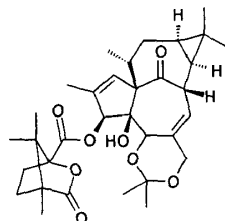
Preparación 602:

5,20-acetonida-3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 602)

- 25 El compuesto 602 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonilo.

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 5.95 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.23-4.04 (m, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.71 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).



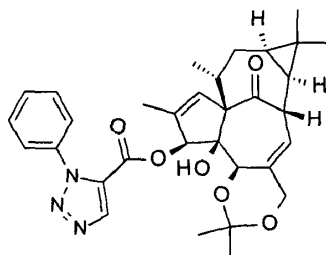
Preparación 603

5,20-acetonida-3-(1S-canfanato) de ingenol (Compuesto 603)

5 El compuesto 603 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: (1S)-cloruro canfánico.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10-6.09 (m, 1H), 5.80-5.79 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.25-4.11 (m, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.86 (m, 7H), 0.73-0.65 (m, 1H).

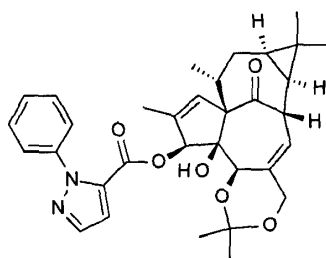


Preparación 604:

5,20-acetonida-3-(3-feniltriazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 604)

15 El compuesto 604 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

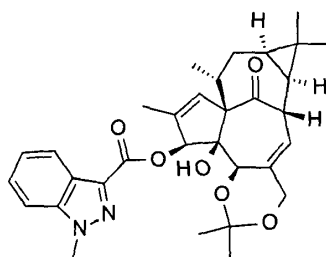
Material de partida: ácido 3-feniltriazol-4-carboxílico.



Preparación 605:

20 5,20-acetonida-3-(2-fenilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 605)

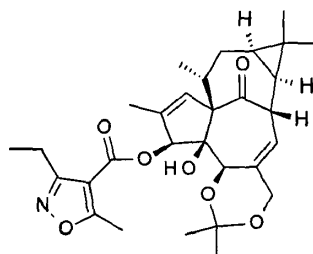
El compuesto 605 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h, en el que el "cloruro de carbamoilo" se reemplazó por cloruro de 2-fenilpirazol-3-carbonilo.



Preparación 606:

5,20-acetonida-3-(1-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 606)

- 5 El compuesto 606 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h, en el que el "cloruro de carbamoilo" se reemplazó por cloruro de 1-metilindazol-3-carbonilo.



Preparación 607:

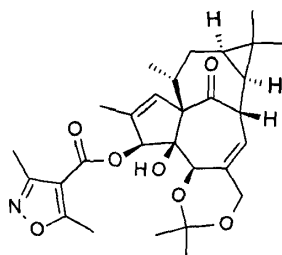
5,20-acetonida-3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 607)

- 10 El compuesto 607 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.12 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.28-4.11 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.89 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

- 15



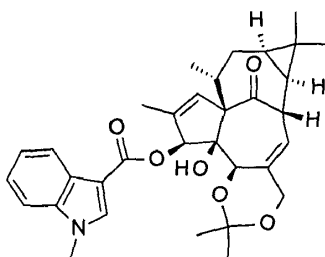
Preparación 608:

5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 608)

El compuesto 608 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 20 Material de partida: ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.12 (s, 1H), 5.81-5.80 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.27-4.11 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H).

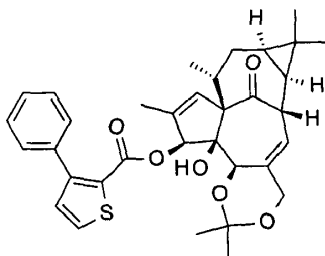


Preparación 609:

5,20-acetonida-3-(1-metilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 609)

El compuesto 609 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 5 Material de partida: ácido 1-metilindol-3-carboxílico.

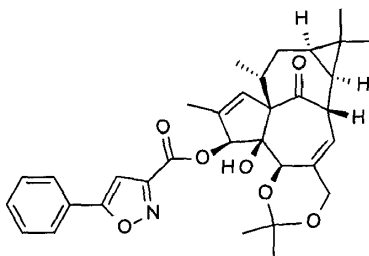


Preparación 610:

5,20-acetonida-3-(3-feniltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 610)

- 10 El compuesto 610 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-feniltiofeno-2-carboxílico.



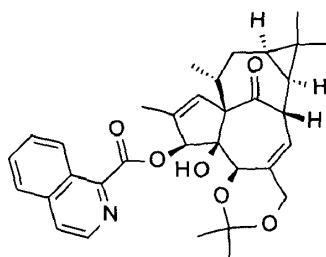
Preparación 611:

- 15 5,20-acetonida-3-(5-fenilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 611)

El compuesto 611 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 5-fenilisoxazol-3-carbonilo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.83-7.78 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.16-6.15 (m, 1H), 5.81 (m, 2H), 4.28-4.08 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.85 (d, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H).



Preparación 612:

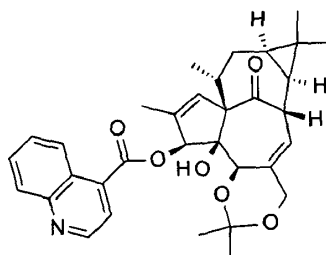
5,20-acetonida-3-(isoquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 612)

El compuesto 612 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

5 Material de partida: ácido isoquinolin-1-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76-8.73 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 1H).

10

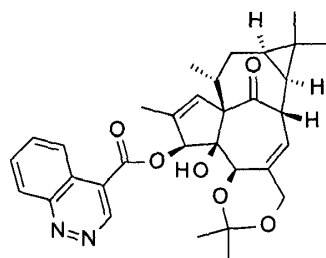


Preparación 613:

5,20-acetonida-3-(quinolin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 613)

El compuesto 613 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

15 Material de partida: ácido quinolin-4-carboxílico.



Preparación 614:

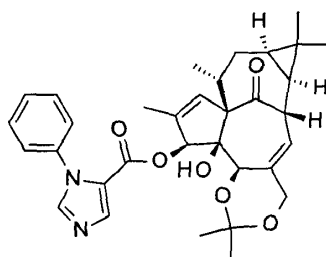
5,20-acetonida-3-(cinolin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 614)

20 El compuesto 614 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido Cinolin-4-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.94-8.91 (m, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.85-5.84 (m, 1H), 4.32-4.13 (m, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.87 (d, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.77-0.69 (m, 1H).

25



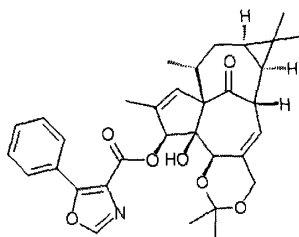
Preparación 615:

5,20-acetonida-3-(3-fenilimidazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 615)

El compuesto 615 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

5 Material de partida: ácido 3-fenilimidazol-4-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.00-5.99 (m, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.22-4.07 (m, 3H), 3.97 (bs, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.84 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



10

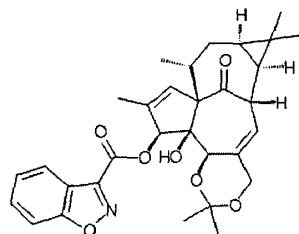
Preparación 616:

5,20-acetonida-3-(5-feniloxazole-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 616)

El compuesto 616 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 5-feniloxazol-4-carboxílico.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.91 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 3H), 6.07-6.06 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 3H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.91-0.84 (m, 1H) 0.84 (d, 3H), 0.68-0.60 (m, 1H).



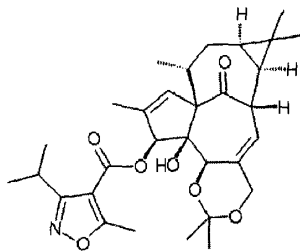
20 Preparación 617:

5,20-acetonida-3-(1,2-benzoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 617)

El compuesto 617 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 1,2-benzoxazol-3-carboxílico.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



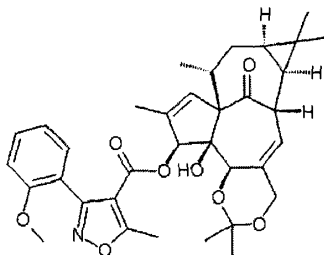
Preparación 618:

5,20-acetonida-3-(3-isopropil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 618)

5 El compuesto 618 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-isopropil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.12-6.11 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.28-4.10 (m, 3H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.46 (septeto, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



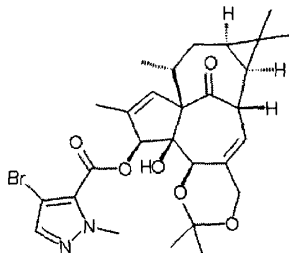
Preparación 619:

5,20-acetonida-3-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 619)

15 El compuesto 619 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.35 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.96-6.92 (d, 1H), 5.93-5.91 (m, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.76 (d, 3H), 0.66-0.58 (m, 1H).

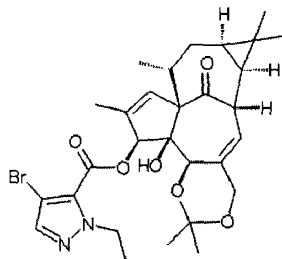


Preparación 620:

5,20-acetonida-3-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 620)

25 El compuesto 620 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 4-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxílico.

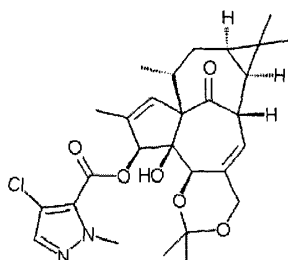


Preparación 621:

5,20-acetonida-3-(4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 621)

5 El compuesto 621 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxílico.

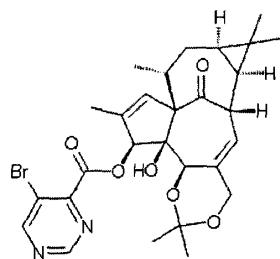


Preparación 622:

10 5,20-acetonida-3-(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 622)

El compuesto 622 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxílico.



15 Preparación 623:

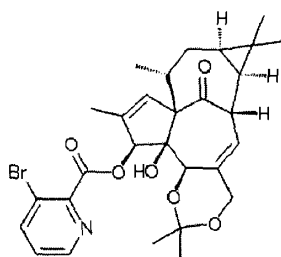
5,20-acetonida-3-(5-bromopirimidin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 623)

El compuesto 623 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 40 min.

Material de partida: Cloruro de 5-bromopirimidin-4-carbonilo, preparado a partir de ácido 5-bromopirimidin-4-carboxílico por reacción con 1.25 eq. de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 3H), 4.07-4.06 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



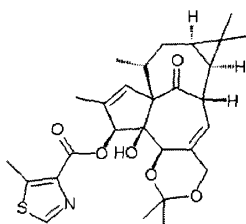
Preparación 624:

5,20-acetonida-3-(3-bromopiridin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 624)

El compuesto 624 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 40 min.

- 5 Material de partida: Cloruro de 3-bromopiridin-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.13-6.12 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.73-0.85 (m, 1H).



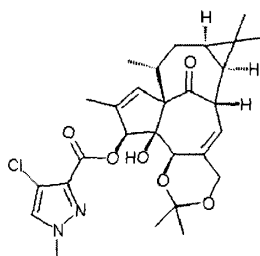
Preparación 625:

5,20-acetonida-3-(5-metiltiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 625)

- 15 El compuesto 625 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 5-metiltiazol-4-carboxílico.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.79-5.77 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 3H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.85 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

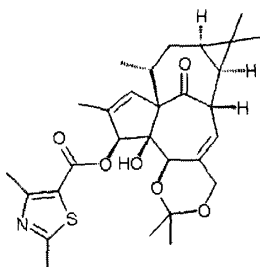


Preparación 626:

5,20-acetonida-3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 626)

El compuesto 626 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 25 Material de partida: ácido 4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxílico.



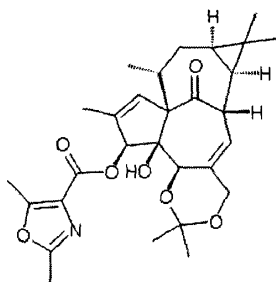
Preparación 627:

5,20-acetonida-3-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 627)

El compuesto 627 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

5 Material de partida: ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10-6.09 (m, 1H), 5.80-5.79 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.26-4.12 (m, 3H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



10

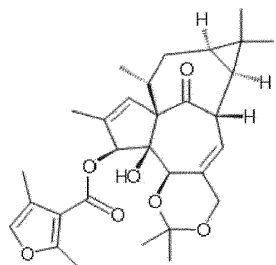
Preparación 628:

5,20-acetonida-3-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 628)

El compuesto 628 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 2,5-dimetiloxazol-4-carboxílico.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10-6.09 (m, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.04 (bs, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



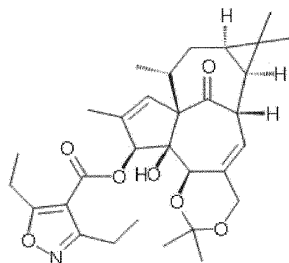
20 Preparación 629:

5,20-acetonida-3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 629)

El compuesto 629 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: cloruro de 2,4-dimetilfuran-3-carbonilo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (q, 1H), 6.09-6.08 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.26-4.12 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13 (d, 3H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H).



5

Preparación 630:

5,20-acetonida-3-(3,5-dietilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 630)

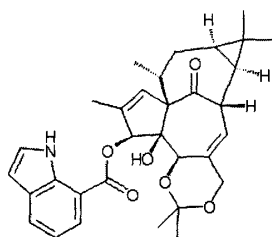
El compuesto 630 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

10

Material de partida: Cloruro de 3,5-dietilisoxazol-4-carbonilo, preparado a partir de ácido 3,5-dietilisoxazol-4-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.13-6.11 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.28-4.11 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.09 (q, 2H), 2.89 (q, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

15



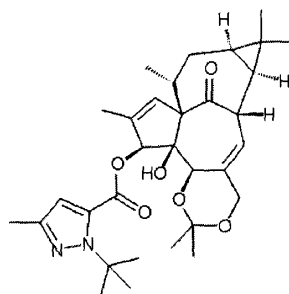
Preparación 631:

5,20-acetonida-3-(1H-indol-7-carboxilato) de ingenol (Compuesto 631)

El compuesto 631 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

20

Material de partida: ácido 1H-indol-7-carboxílico.



Preparación 632:

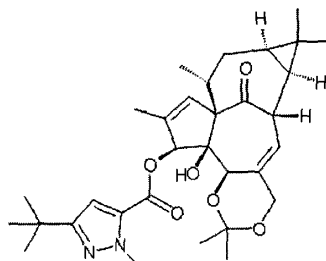
5,20-acetonida-3-(2-tert-butil-5-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 632)

25 El compuesto 632 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero reemplazando el acetonitrilo con N,N-dimetilformamida.

Material de partida: ácido 2-tert-butil-5-metil-pirazol-3-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (s, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.28-4.10 (m, 3H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.70 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H).

5

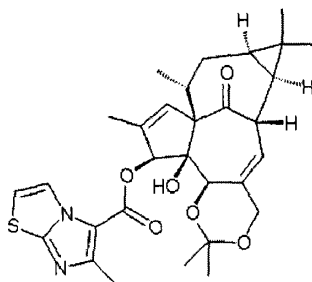


Preparación 633:

5,20-acetonida-3-(5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 633)

10 El compuesto 633 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero reemplazando el acetonitrilo con N,N-dimetilformamida.

Material de partida: ácido 5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-carboxílico.

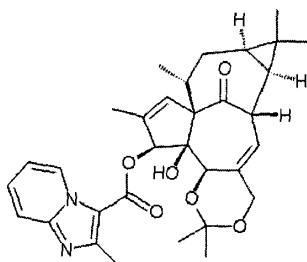


Preparación 634:

15 5,20-acetonida-3-(6-metilimidazo [2,1-b]tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 634)

El compuesto 634 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero reemplazando el acetonitrilo con N,N-dimetilformamida.

Material de partida: ácido 6-metilimidazo [2,1-b]tiazol-5-carboxílico.



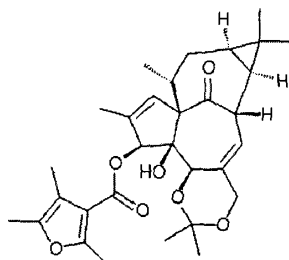
20

Preparación 635:

5,20-acetonida-3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 635)

El compuesto 635 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero reemplazando el acetonitrilo con N,N-dimetilformamida.

Material de partida: ácido 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico.

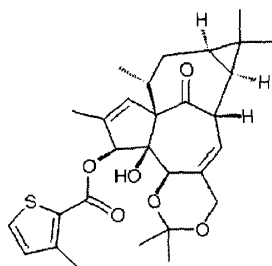


Preparación 636:

- 5 5,20-acetonida-3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 636)

El compuesto 636 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 2,4,5-trimetilfuran-3-carboxílico.

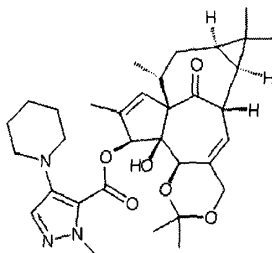


- 10 Preparación 637:

5,20-acetonida-3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 637)

El compuesto 637 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico.



- 15

Preparación 638:

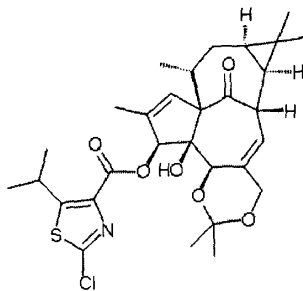
5,20-acetonida-3-(2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 638)

El compuesto 638 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 20

Material de partida: Cloruro de 2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 6.15-6.13 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 2H), 4.26-4.4.10 (m, 6H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.76-1.51 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



Preparación 639:

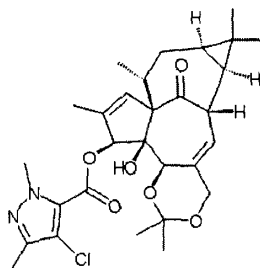
5,20-acetonida-3-(2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 639)

5 El compuesto 639 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.13-6.12 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 2H), 4.25-4.03 (m, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

10

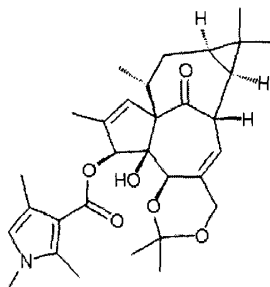


Preparación 640:

5,20-acetonida-3-(4-cloro-2,5-dimetil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 640)

El compuesto 640 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

15 Material de partida: ácido 4-cloro-2,5-dimetil-pirazol-3-carboxílico.



Preparación 641:

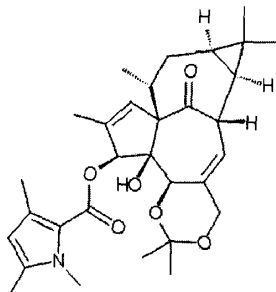
5,20-acetonida-3-(1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 641)

20 El compuesto 641 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxílico.

ES 2 659 739 T3

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.28 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 3H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



5

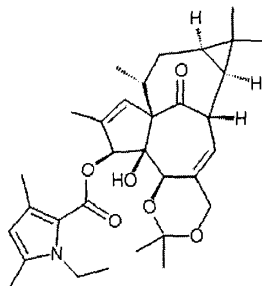
Preparación 642:

5,20-acetonida-3-(1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 642)

El compuesto 642 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxílico.

10

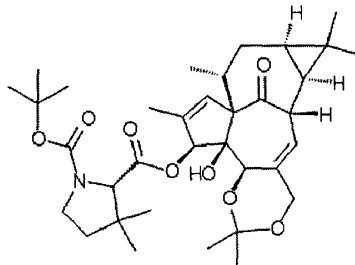


Preparación 643:

5,20-acetonida-3-(1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 643)

El compuesto 643 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

15 Material de partida: ácido 1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico.

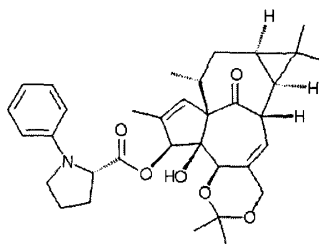


Preparación 644:

5,20-acetonida-3-(1-tert-butiloxycarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 644)

20 El compuesto 644 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 1-tert-butiloxycarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxílico.

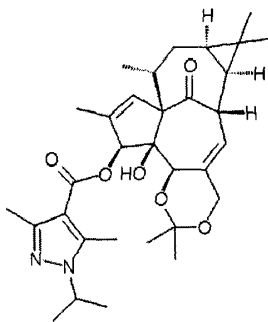


Preparación 645:

5,20-acetonida-3-((2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 645)

5 El compuesto 645 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero reemplazando diclorometano con acetonitrilo y haciendo reaccionar a 90°C durante 18 h.

Material de partida: ácido (2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico.



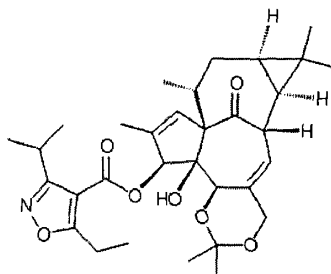
Preparación 646:

10 5,20-acetonida-3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 646)

El compuesto 646 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero con una temperatura de reacción de 160°C.

Material de partida: Cloruro de 1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.09-6.06 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.42 (septeto, 1H), 4.25-4.12 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 12H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

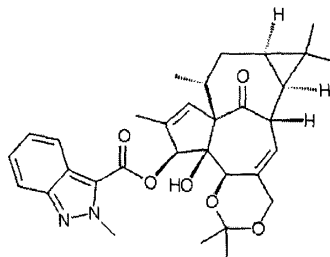


20 Preparación 647:

5,20-acetonida-3-(5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 647)

El compuesto 647 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero reemplazando diclorometano con acetonitrilo y haciendo reaccionar a 90°C durante 18 h.

Material de partida: ácido 5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxílico.

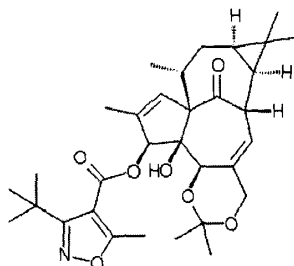


Preparación 648:

5,20-acetonida-3-(2-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 648)

- 5 El compuesto 648 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero reemplazando diclorometano con acetonitrilo y haciendo reaccionar a 90°C durante 18 h.

Material de partida: ácido 2-metilindazol-3-carboxílico.

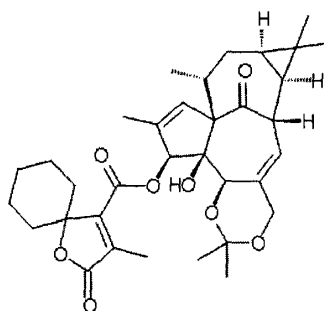


10 Preparación 649:

5,20-acetonida-3-(5-metil-3-tert-butil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 648)

El compuesto 649 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 5-metil-3-tert-butil-isoxazol-4-carboxílico.



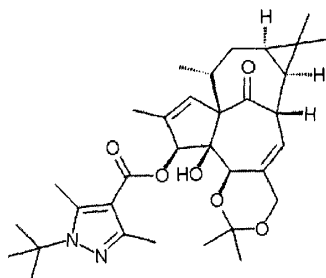
15

Preparación 650:

5,20-acetonida-3-(2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 650)

El compuesto 650 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero manteniendo la temperatura de reacción a 140°C durante 1 h.

- 20 Material de partida: ácido 2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-1-carboxílico.

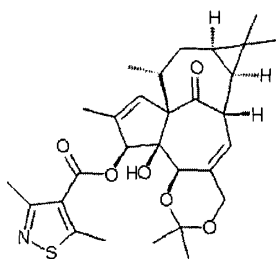


Preparación 651:

5,20-acetonida-3-(1-tert-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 651)

El compuesto 651 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 5 Material de partida: ácido 1-tert-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxílico.

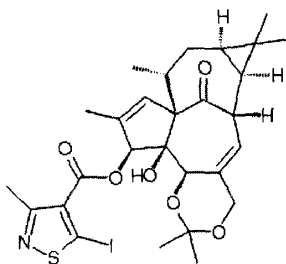


Preparación 652:

5,20-acetonida-3-(3,5-dimetilisotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 652)

- 10 El compuesto 652 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3,5-dimetilisotiazol-4-carboxílico.

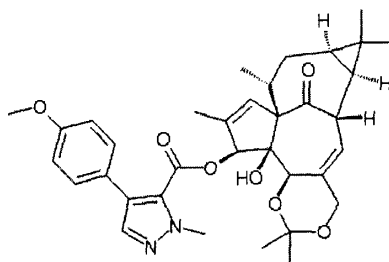


Preparación 653:

- 15 5,20-acetonida-3-(5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 653)

El compuesto 653 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxílico.

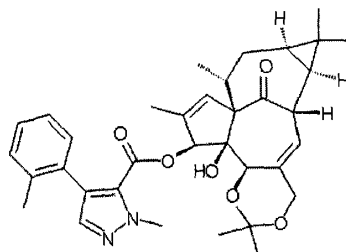


Preparación 654:

5,20-acetonida-3-(4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 654)

El compuesto 654 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 5 Material de partida: Cloruro de 4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío. Se preparó ácido 4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento k con ácido (4-metoxifenil)borónico como material de partida.
- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.95-5.94 (m, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.96 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.68 (d, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H).



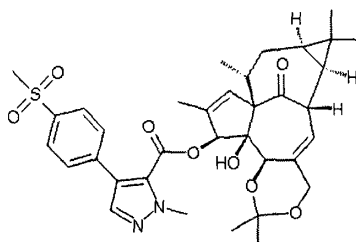
15 Preparación 655:

5,20-acetonida-3-(4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 655)

El compuesto 655 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero con una temperatura de reacción de 100°C.

- 20 Material de partida: Cloruro de 4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío. Se preparó ácido 4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento k con ácido (2-metilfenil)borónico como material de partida.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 5.83-5.82 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.21-3.99 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.58-1.53 (d, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.84-0.77 (m, 1H), 0.69 (d, 3H), 0.64-0.56 (m, 1H).



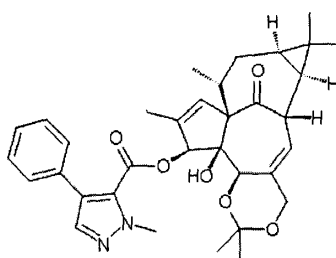
Preparación 656:

5,20-acetonida-3-(2-metil-4-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 656)

El compuesto 656 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero con una temperatura de reacción de 100°C.

Material de partida: Cloruro de 4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metil-pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío. Se preparó ácido 4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento k con ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico como material de partida.

5
10
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.20-3.98 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.68 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).



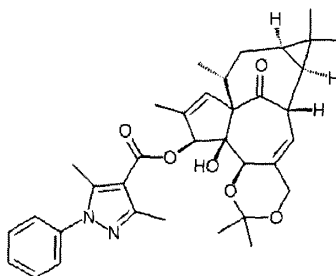
Preparación 657:

15 5,20-acetonida-3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 657)

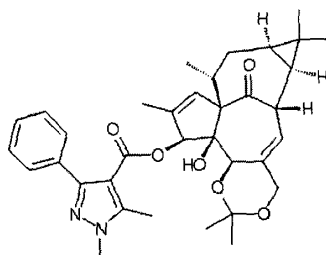
El compuesto 657 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero con una temperatura de reacción de 100°C.

Material de partida: Cloruro de 2-metil-4-fenil-pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío. Se preparó ácido 2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento k con ácido fenilborónico como material de partida.

20
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H), 5.91 (m, 1H), 5.75-5.73 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.23-3.94 (m, 7H), 3.08 (s, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.67 (d, 3H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.62-0.54 (m, 1H).



25
Preparación 658:
5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 658)
El compuesto 658 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero con una temperatura de reacción de 140°C.
Material de partida: ácido 3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxílico.
30
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.37 (m, 5H), 6.11-6.10 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 2H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.74-0.68 (m, 1H).



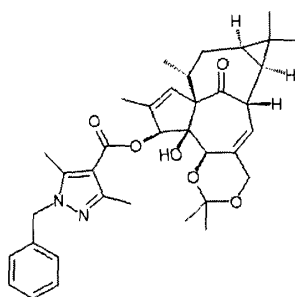
Preparación 659:

5,20-acetonida-3-(1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 659)

El compuesto 659 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

5 Material de partida: ácido 1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxílico.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 5.90-5.89 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 2H), 4.16-3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85-0.79 (m, 1H), 0.67 (d, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H).



10

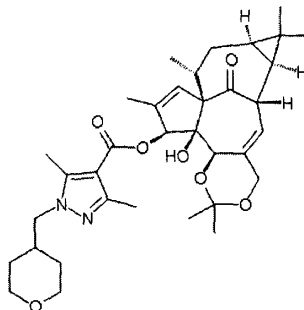
Preparación 660:

5,20-acetonida-3-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 660)

El compuesto 660 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: ácido 1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxílico.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



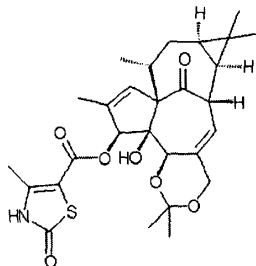
20 Preparación 661:

5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 661)

El compuesto 661 se preparó calentando una mezcla de 5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato) (15 mg), 4-yodometil-tetrahidro-2H-piran (80 mg) y carbonato de potasio (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0.5 ml) a 120°C en un horno de microondas durante 20 min. La adición de agua y la extracción con diclorometano, seguidas de la evaporación del disolvente, dieron un producto bruto que se purificó por cromatografía como se describe en el

25

Procedimiento c para dar el compuesto del título. Se preparó 5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato) mediante el procedimiento c con ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico como material de partida.



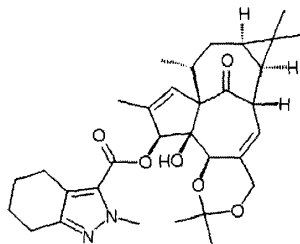
5 Preparación 662:

5,20-acetonida-3-(4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 662)

El compuesto 662 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

10



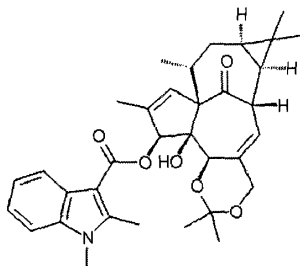
Preparación 663:

5,20-acetonida-3-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 663)

15 El compuesto 663 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.12-6.11 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.28-4.06 (m, 7H), 3.30 (s, 1H), 2.72-2.61 (m, 5H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



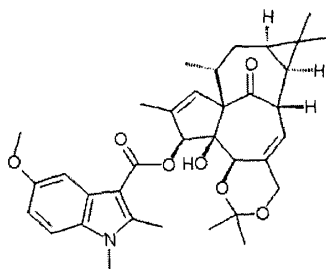
Preparación 664:

25 5,20-acetonida-3-(1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 664)

El compuesto 664 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 1,2-dimetilindol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1,2-dimetilindol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 6.14 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.79-5.77 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.84-2.77 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.06-1.03 (m, 9H), 0.93-87 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



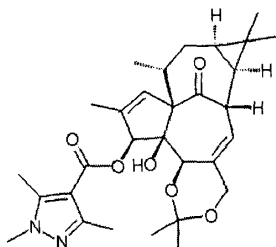
Preparación 665:

- 10 5,20-acetonida-3-(5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 665)

El compuesto 665 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 75 min.

Material de partida: Cloruro de 5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.81-2.75 (m, 4H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 1H).



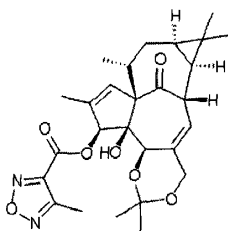
- 20 Preparación 666:

5,20-acetonida-3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 666)

El compuesto 666 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 25 Material de partida: Cloruro de 1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonilo, preparado a partir de ácido 1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.09-6.08 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

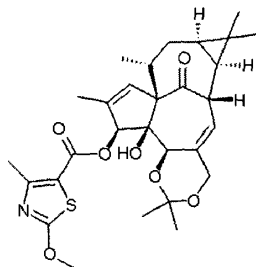


Preparación 667:

5,20-acetonida-3-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 667)

El compuesto 667 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 5 Material de partida: Cloruro de 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

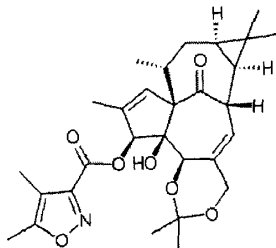


Preparación 668:

- 10 5,20-acetonida-3-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 668)

El compuesto 668 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carbonilo, preparado a partir de ácido 2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.



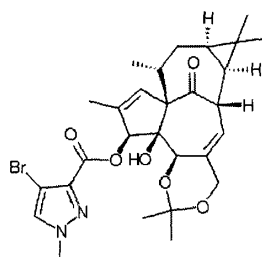
15

Preparación 669:

5,20-acetonida-3-(4,5-dimetilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 669)

El compuesto 669 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 20 Material de partida: Cloruro de 4,5-dimetilisoxazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

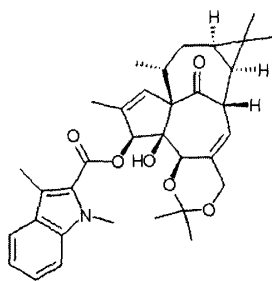


Preparación 670:

5,20-acetonida-3-(4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 670)

El compuesto 670 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 5 Material de partida: Cloruro de 4-bromo-1-metil-pirazol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.



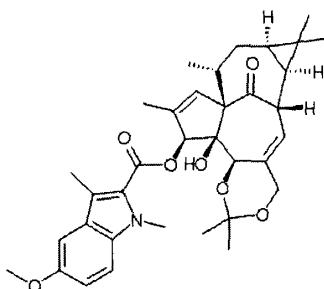
10 Preparación 671:

5,20-acetonida-3-(1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 671)

El compuesto 671 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 1,3-dimetilindol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 1,3-dimetilindol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

15

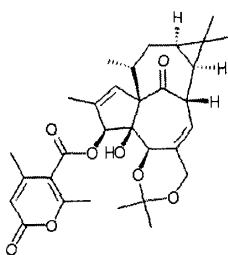


Preparación 672:

5,20-acetonida-3-(5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 672)

20 El compuesto 672 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

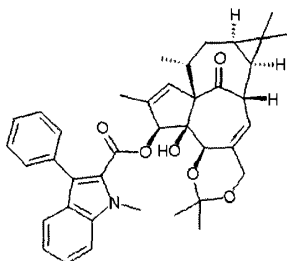


Preparación 673:

5,20-acetonida-3-(2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 673)

El Compuesto 673 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 5 Material de partida: ácido 2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxílico.

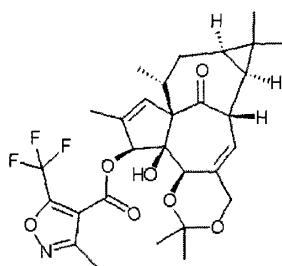


Preparación 674:

5,20-acetonida-3-(1-metil-3-fenil-indol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 674)

- 10 El compuesto 674 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 1-metil-3-fenil-indol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-metil-3-fenil-indol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.



- 15

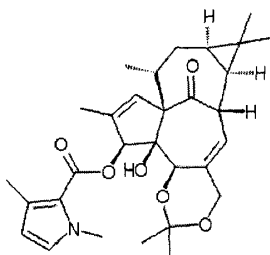
Preparación 675:

5,20-acetonida-3-(3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 675)

El compuesto 675 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: ácido 3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxílico.

- 20

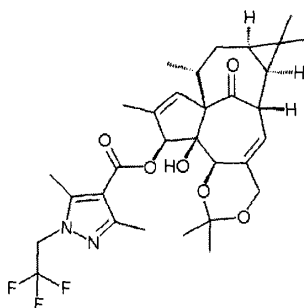


Preparación 676:

5,20-acetonida-3-(1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 676)

5 El compuesto 676 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero cambiando las condiciones de reacción a 60 min a 140°C.

Material de partida: ácido 1,3-dimetilpirrol-2-carboxílico.



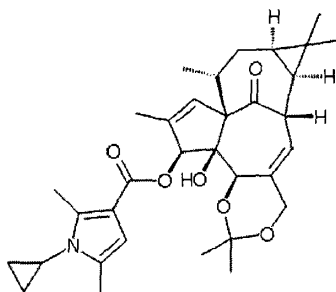
Preparación 677:

10 5,20-acetonida-3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 677)

El compuesto 677 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: cloruro 3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonilo, preparado a partir de ácido 2,2,2-trifluoroetilpirazol-4-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.11-6.09 (m, 1H), 5.80-5.79 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.27-4.05 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



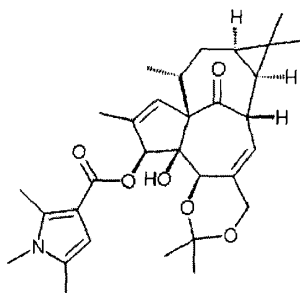
20 Preparación 678:

5,20-acetonida-3-(1-ciclopropil-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 678)

El compuesto 678 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 60 min.

Material de partida: Cloruro de 1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (m, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.13-1.07 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.94-0.88 (m, 3H), 0.73-0.65 (m, 1H).



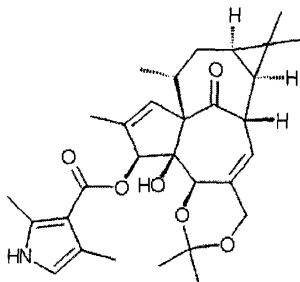
Preparación 679:

- 10 5,20-acetonida-3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 679)

El compuesto 679 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 100 min.

Material de partida: Cloruro de 1,2,5-trimetilpirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.22-6.21 (m, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.19 (d, 3H), 1.80 (d, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



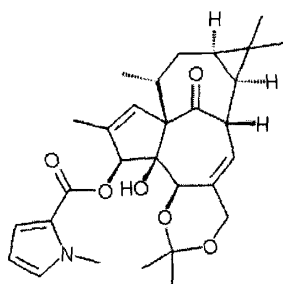
- 20 Preparación 680:

5,20-acetonida-3-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 680)

El compuesto 680 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.40 bs, 1H), 6.11-6.10 (m, 1H), 5.96-5.95 (m, 1H), 5.86-5.83 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.72 (bs, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.77-0.69 (m, 1H).

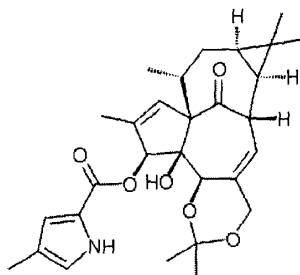


Preparación 681:

5,20-acetonida-3-(1-metilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 681)

El compuesto 681 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 5 Material de partida: Cloruro de 1-metilpirrol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.



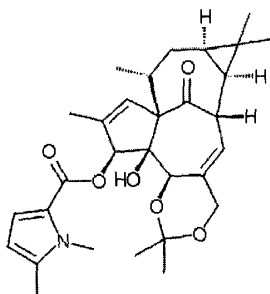
10 Preparación 682:

5,20-acetonida-3-(4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 682)

El compuesto 682 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d, pero extendiendo el tiempo de reacción a 75 min.

Material de partida: Cloruro de 4-metil-1H-pirrol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (bs, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.08-6.07 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.25-4.12 (m, 3H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



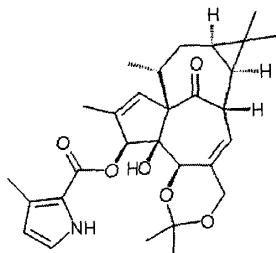
20

Preparación 683:

5,20-acetonida-3-(1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 683)

El compuesto 683 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero extendiendo el tiempo de reacción a 40 min.

Material de partida: ácido 1,5-dimetilpirrol-2-carboxílico.



Preparación 684:

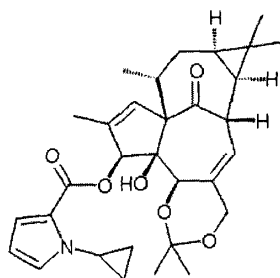
5,20-acetonida-3-(3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 684)

- 5 El compuesto 684 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c, pero extendiendo el tiempo de reacción a 40 min.

Material de partida: ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (bs, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.12-6.08 (m, 2H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 4H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



Preparación 685:

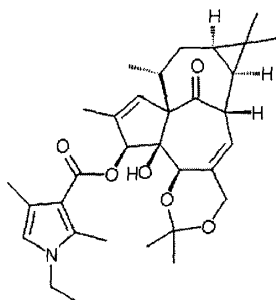
5,20-acetonida-3-(1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 685)

El compuesto 685 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 15 Material de partida: Cloruro de 1-ciclopropilpirrol-2-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-ciclopropilpirrol-2-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.09-6.06 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05-0.88 (m, 11H), 0.74-0.66 (m, 1H).

20



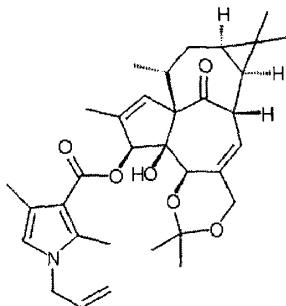
Preparación 686:

5,20-acetonida-3-(1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 686)

El compuesto 686 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Cloruro de 1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.33-6.32 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



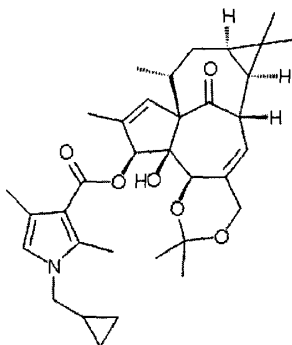
10

Preparación 687:

5,20-acetonida-3-(1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 687)

El compuesto 687 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 15 Material de partida: Cloruro de 1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

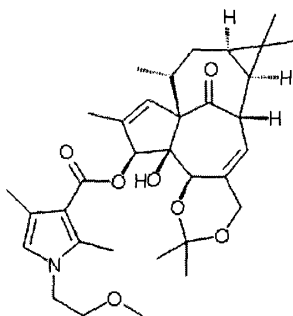


Preparación 688:

- 20 5,20-acetonida-3-(1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 688)

El compuesto 688 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 25 Material de partida: Cloruro de 1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.

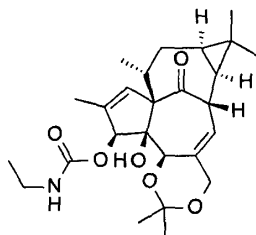


Preparación 689:

5,20-acetonida-3-(1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 689)

El compuesto 689 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 5 Material de partida: Cloruro de 1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carbonilo, preparado a partir de ácido 1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico por reacción con 1.25 equivalentes de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de evaporación de volátiles al vacío.
- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.20 (d, 3H), 1.81 (d, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.93-0.86 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).

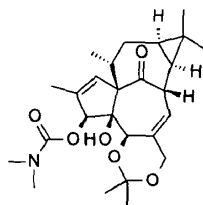


15 Preparación 801:

5,20-acetonida-3-(N-etil-carbamato) de ingenol (Compuesto 801)

El compuesto 801 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

Material de partida: isocianato de etilo.



20

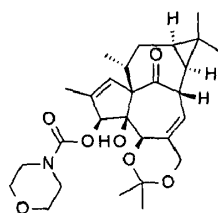
Preparación 802:

5,20-acetonida-3-(N,N-dimetil-carbamato) de ingenol (Compuesto 802)

El compuesto 802 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

25



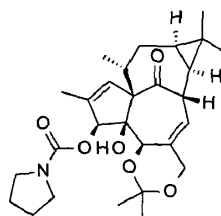
Preparación 803:

5,20-acetonida-3-(morfolina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 803)

El compuesto 803 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

5 Material de partida: Cloruro de morfolina-4-carbonilo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.03 (m, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 5H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.78 (d, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



10

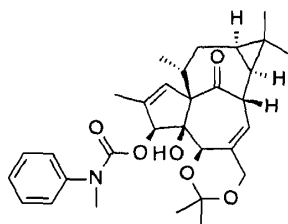
Preparación 804:

5,20-acetonida-3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 804)

El compuesto 804 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: Cloruro de pirrolidin-1-carbonilo.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.44-3.33 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.79 (d, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H).

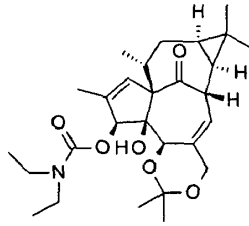


20 Preparación 805:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 805)

El compuesto 805 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-fenil-carbamoilo.

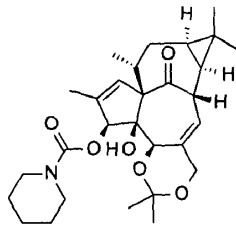


Preparación 806:

5,20-acetonida-3-(N,N-dietil-carbamato) de ingenol (Compuesto 806)

El compuesto 806 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

- 5 Material de partida: Cloruro de N,N-dietil-carbamoilo.

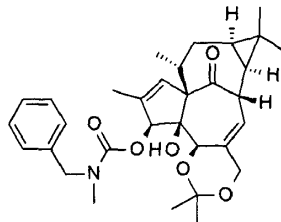


Preparación 807:

5,20-acetonida-3-(piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 807)

- 10 El compuesto 807 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: Cloruro de piperidin-1-carbonilo.

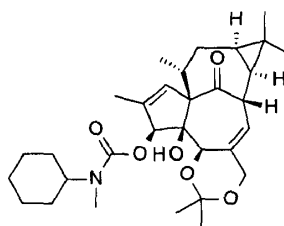


Preparación 808:

- 15 5,20-acetonida-3-(N-bencil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 808)

El Compuesto 808 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: Cloruro de N-bencil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-bencil-N-metilamina según el Procedimiento f.



- 20

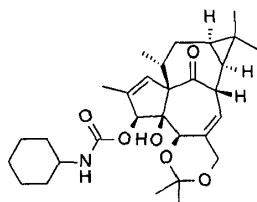
Preparación 809:

5,20-acetonida-3-(N-ciclohexil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 809)

El compuesto 809 se preparó de acuerdo con el Procedimiento g.

Material de partida: Cloruro de N-ciclohexil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-ciclohexil-N-metilamina según el Procedimiento f.

5

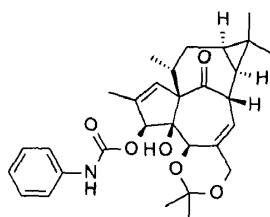


Preparación 810:

5,20-acetonida-3-(N-ciclohexil-carbamato) de ingenol (Compuesto 810)

El compuesto 810 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

10 Material de partida: Isocianato de ciclohexilo.

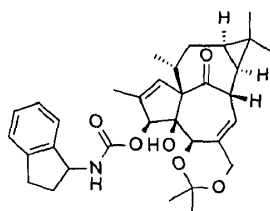


Preparación 811:

5,20-acetonida-3-(N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 811)

15 El compuesto 811 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

Material de partida: Isocianato de fenilo.

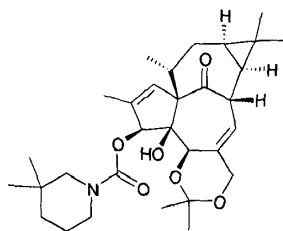


Preparación 812:

20 5,20-acetonida-3-(N-(indan-1-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 812)

El compuesto 812 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

Material de partida: Isocianato-1-indano.

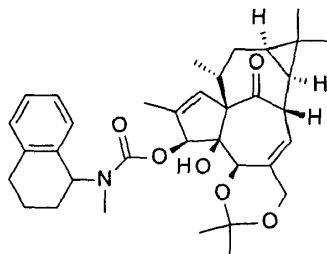


Preparación 813:

5,20-acetonida-3-(3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 813)

El compuesto 813 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

- 5 Material de partida: Cloruro de 3,3-dimetil-piperidin-1-carbonilo, preparado a partir de 3,3-dimetil-piperidina de acuerdo con el Procedimiento f.

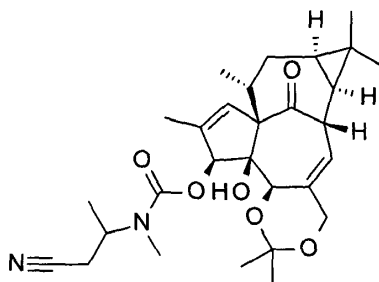


Preparación 814:

- 10 5,20-acetonida-3-(N-Metil-N-tetralin-1-il-carbamato) de ingenol (Compuesto 814)

El compuesto 814 se preparó de acuerdo con el Procedimiento i.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-tetralin-1-il-carbamoilo, preparado a partir de N-metil-N-(tetralin-1-il)-amina de acuerdo con el Procedimiento f.



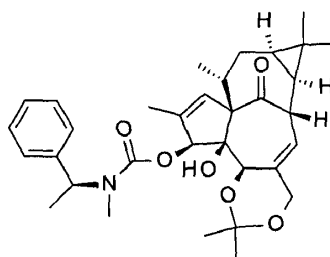
15

Preparación 815:

5,20-acetonida-3-(N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 815)

El compuesto 815 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

- 20 Material de partida: Cloruro de N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metilamina de acuerdo con Procedimiento f.

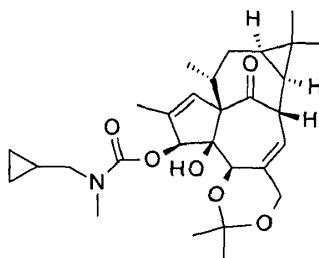


Preparación 816:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-((S)-1-fenetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 816)

El compuesto 816 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

- 5 Material de partida: Cloruro de N-metil-N-((S)-1-fenetil)-carbamoilo, preparado a partir de N-metil-N-((S)-1-feniletil)-amina de acuerdo con el Procedimiento f.



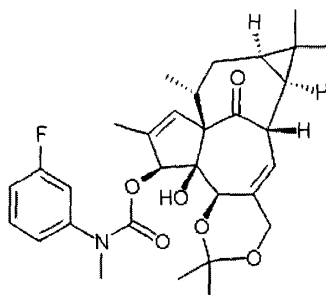
Preparación 817:

- 10 5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(ciclopropilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 817)

El compuesto 817 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-(ciclopropilmetil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-(ciclopropilmetil)-N-metilamina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03-6.02 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.56 (bs, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.24-0.16 (m, 2H).



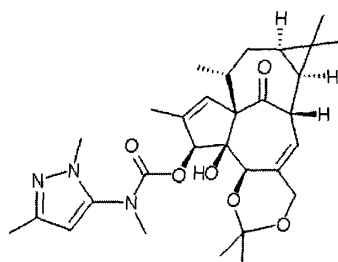
20 Preparación 818:

5,20-acetonida-3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 818)

El compuesto 818 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-(3-fluorofenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 3-fluoro-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f con piridina como la amina terciaria.

25



Preparación 819:

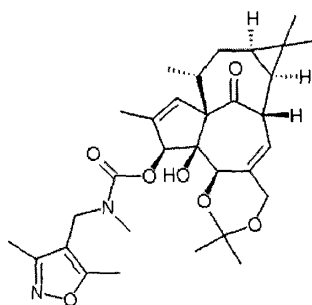
5,20-acetonida-3-(N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 819)

El compuesto 819 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

- 5 Material de partida: Cloruro de N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N,1,3-trimetil-1H-pirazol-5-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (bs, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.75 (bd, 3H), 0.68-0.60 (m, 1H).

10



Preparación 820:

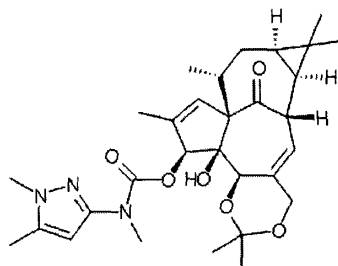
5,20-acetonida-3-(N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 820)

El compuesto 820 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

- 15 Material de partida: Cloruro de N-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-metanamina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (s, 1H), 5.78-5.76 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.24-4.11 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.78 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).

20



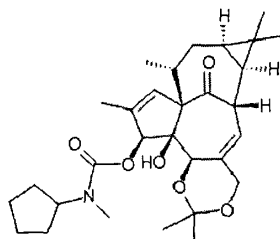
Preparación 821:

5,20-acetonida-3-(N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 821)

El compuesto 821 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N,1,5-trimetilpirazol-3-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (bs, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.21-4.05 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.75 (bs, 3H), 0.68-0.60 (m, 1H).

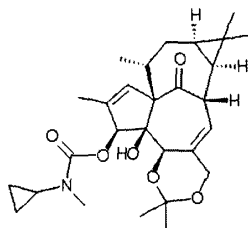


Preparación 822:

5,20-acetonida-3-(N-ciclopentil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 822)

- 10 El compuesto 822 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-ciclopentil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-metilciclopentanamina de acuerdo con el Procedimiento f.



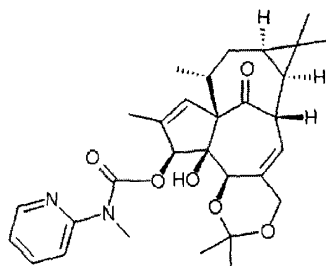
- 15 Preparación 823:

5,20-acetonida-3-(N-ciclopropil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 823)

El compuesto 823 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-ciclopropil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-metilciclopropanamina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.01 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.27 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.16-1.08 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 4H).



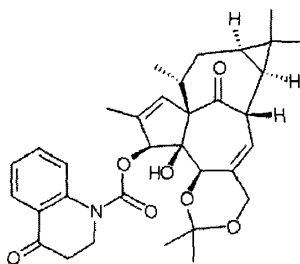
- 25 Preparación 824:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(2-piridil)-carbamoato) de ingenol (Compuesto 824)

El compuesto 824 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(2-piridil)carbamoilo, preparado a partir de N-metilpiridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.27-4.11 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.79 (d, 3H), 0.69-0.63 (m, 1H).

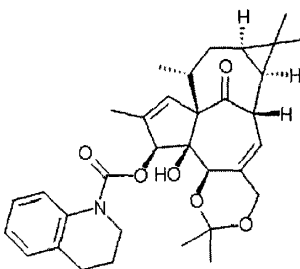


Preparación 825:

10 5,20-acetonida-3-(4-oxo-2,3-dihidroquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 825)

El compuesto 825 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de 4-oxo-2,3-dihidroquinolina-1-carbonilo, preparado a partir de 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona de acuerdo con el Procedimiento f.



15

Preparación 826:

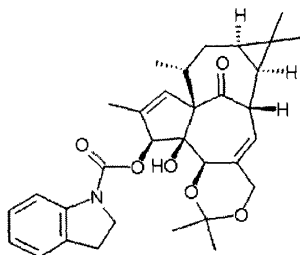
5,20-acetonida-3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 826)

El compuesto 826 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

20 Material de partida: Cloruro de 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonilo, preparado a partir de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H), 7.16-6.98 (m, 3H), 6.03 (d, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).

25



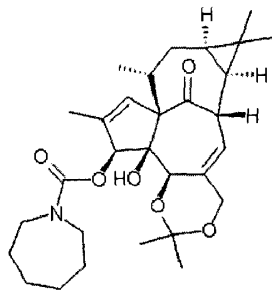
Preparación 827:

5,20-acetonida-3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 827)

El compuesto 827 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de indolin-1-carbonilo, preparado a partir de indolina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (bs, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.09 (bs, 1H), 5.79-5.77 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.25-4.12 (m, 3H), 4.08-4.02 (m, 3H), 3.50 (bs, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.64 bs, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



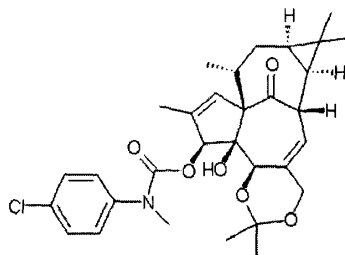
10 Preparación 828:

5,20-acetonida-3-(azepan-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 828)

El compuesto 828 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de azepan-1-carbonilo, preparado a partir de azepano de acuerdo con el Procedimiento f.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03-6.01 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.49-3.27 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 12H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



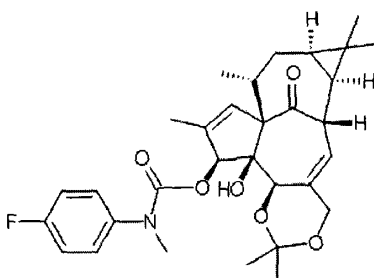
Preparación 829:

20 5,20-acetonida-3-(N-(4-cloro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 829)

El compuesto 829 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-(4-clorofenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 4-cloro-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.21-4.07 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.75 (d, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.76 (d, 3H), 0.69-0.61 (m, 1H).



Preparación 830:

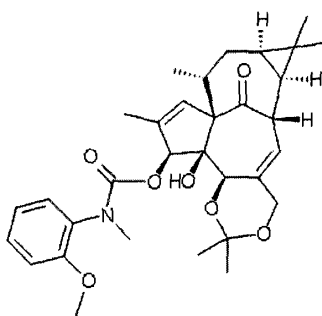
5,20-acetonida-3-(N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 830)

El compuesto 830 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

- 5 Material de partida: Cloruro de N-(4-fluorofenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 4-fluoro-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 5.92 (bs, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (bs, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.74 (d, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 1H), 0.73 (d, 3H), 0.69-0.61 (m, 1H).

10

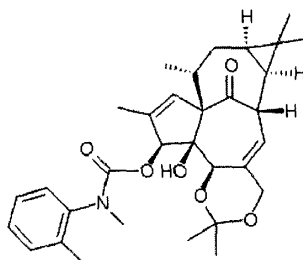


Preparación 831:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(2-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 831)

El compuesto 831 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

- 15 Material de partida: Cloruro de N-(2-metoxifenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 2-metoxi-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

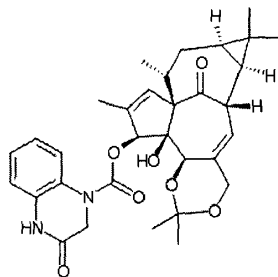


Preparación 832:

- 20 5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(2-metil-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 832)

El compuesto 832 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-(2-metilfenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 2-metil-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.



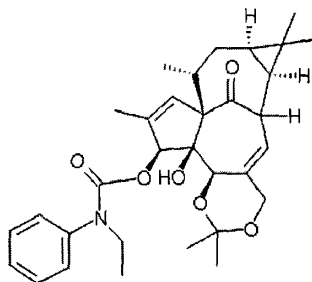
Preparación 833:

5,20-acetonida-3-(3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 833)

5 El compuesto 833 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de 3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carbonilo, preparado a partir de 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona de acuerdo con el Procedimiento f.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.07-6.06 (m, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.39 (bs, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.84 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



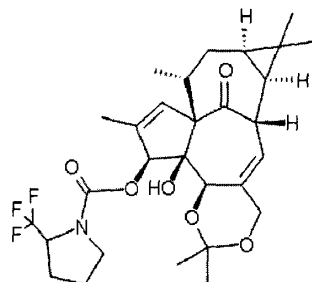
Preparación 834:

15 5,20-acetonida-3-(N-etil-N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 834)

El compuesto 834 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-etil-N-fenil-carbamoilo, preparado a partir de N-etil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.04 (bd, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 2H), 3.16 (bs, 1H), 2.04-1.78 (m, 2H), 1.75 (d, 3H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.70-0.56 (m, 4H).



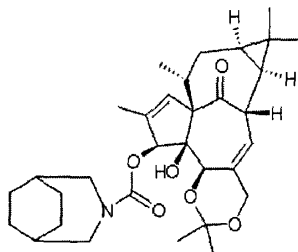
Preparación 835:

5,20-acetonida-3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 835)

El compuesto 835 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de 2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonilo, preparado a partir de 2-(trifluorometil)pirrolidina de acuerdo con el Procedimiento f.

5

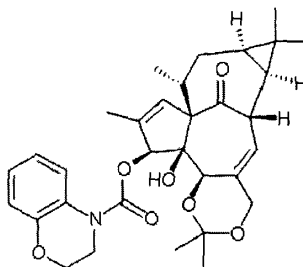


Preparación 836:

5,20-acetonida-3-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 836)

El compuesto 836 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

10 Material de partida: Cloruro de 3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carbonilo, preparado a partir de 3-azabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con el Procedimiento f.



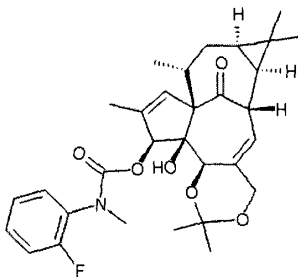
Preparación 837:

15 5,20-acetonida-3-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 837)

El compuesto 837 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carbonilo, preparado a partir de 2,3-dihidro-1,4-benzoxazina de acuerdo con el Procedimiento f.

20



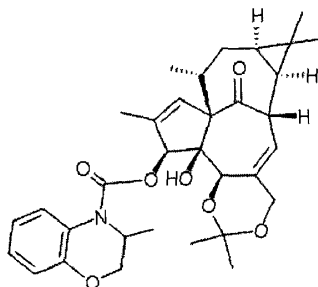
Preparación 838:

5,20-acetonida-3-(N-(2-fluoro-fenil)metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 838)

El compuesto 838 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de 2-fluoro-N-metil-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 5.87 (bs, 1H), 5.73-5.72 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 4H).

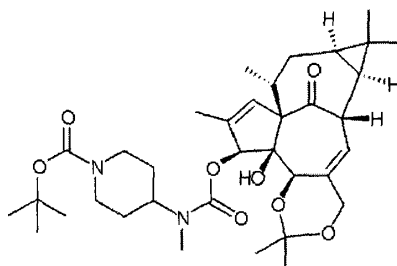


Preparación 839:

5,20-acetonida-3-(3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 839)

10 El compuesto 839 (una mezcla de diastereómeros) se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de 3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carbonilo, preparado a partir de 3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina de acuerdo con el Procedimiento f.



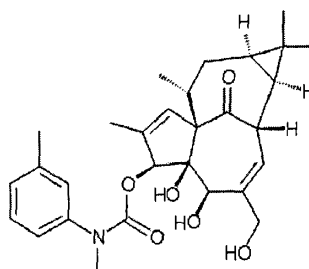
Preparación 842:

15 5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(N-(tert-butiloxicarbonil)-4-piperidil-carbamato) de ingenol (Compuesto 842)

El compuesto 842 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: 4-(clorocarbonil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, preparado a partir de 4-metilaminopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el Procedimiento f.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03-6.01 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.27-4.10 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.28 (bs, 1H), 2.78 (bs, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

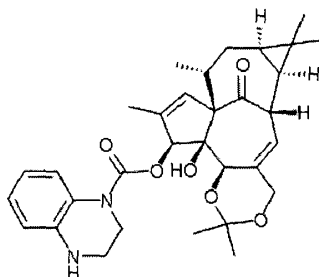


Preparación 843:

25 5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(3-metil-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 843)

El compuesto 843 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(3-metil-fenil)-carbamilo, preparado a partir de N,3-dimetilanilina de acuerdo con el Procedimiento f.



5

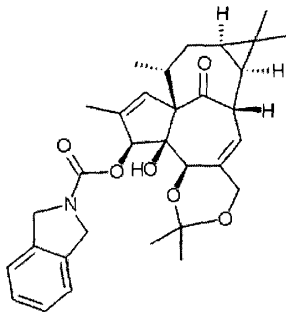
Preparación 844:

5,20-acetonida-3-(3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 844)

El compuesto 844 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

10 Material de partida: Cloruro de 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonilo, preparado a partir de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (bd, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.07-6.06 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.27-3.94 (m, 9H), 3.34 (s, 1H), 2.39 (bs, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92-0.84 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



15

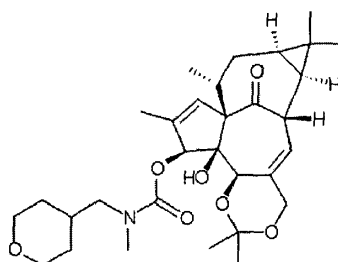
Preparación 845:

5,20-acetonida-3-(isoindolin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 845)

El compuesto 845 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

20 Material de partida: Cloruro de isoindolin-2-carbonilo, preparado a partir de isoindolina de acuerdo con el Procedimiento f.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.25 (m, 4H), 6.07-6.06 (m, 1H), 5.78-5.76 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 4H), 4.20-4.13 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

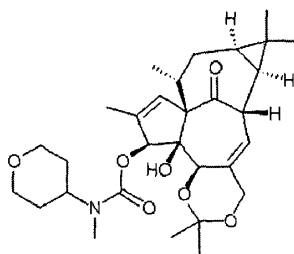


Preparación 846:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 846)

El compuesto 846 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

- 5 Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamoilo, preparado a partir de N-metil-1-tetrahidropiran-4-il-metanamina de acuerdo con el Procedimiento f.



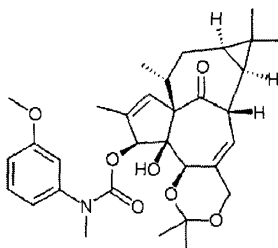
10 Preparación 847:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 847)

El compuesto 847 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamoilo, preparado a partir de N-metiltetrahidropiran-4-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.03 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.22-3.98 (m, 7H), 3.45 (bs, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

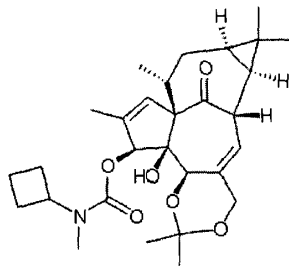


20 Preparación 848:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(3-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 848)

El compuesto 848 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(3-metoxi-fenil)-carbamoilo, preparado a partir de N-metil-3-metoxi-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.

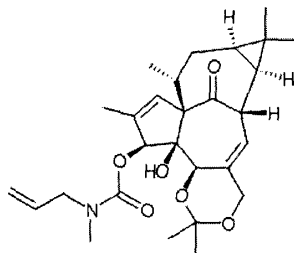


Preparación 849:

5,20-acetonida-3-(N-ciclobutil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 849)

5 El compuesto 849 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-ciclobutil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-metilciclobutanamina de acuerdo con el Procedimiento f.



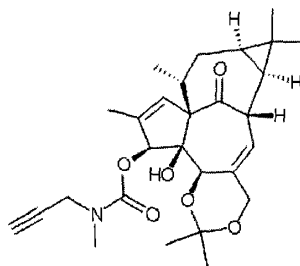
10 Preparación 850:

5,20-acetonida-3-(N-aliil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 850)

El compuesto 850 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-Aliil-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-metilprop-2-en-1-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

15

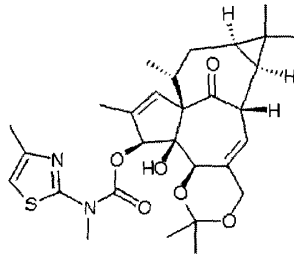


Preparación 851:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-pro-2-inil-carbamato) de ingenol (Compuesto 851)

El compuesto 851 se preparó de acuerdo con el Procedimiento h.

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-prop-2-inil-carbamoilo, preparado a partir de N-metilprop-2-in-1-amina de acuerdo con el Procedimiento f.



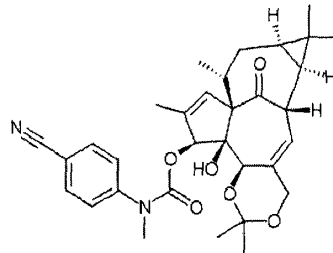
5 Preparación 852:

5,20-acetonida-3-(N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 852)

El compuesto 852 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j

Material de partida: Cloruro de N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)carbamoilo, preparado a partir de N, 4-dimetiltiazol-2-amina de acuerdo con el Procedimiento f.

10

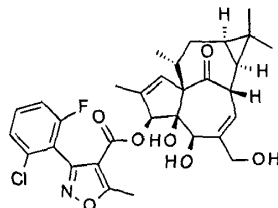


Preparación 853:

5,20-acetonida-3-(N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 853)

El compuesto 853 se preparó de acuerdo con el Procedimiento j.

15 Material de partida: Cloruro de N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamoilo, preparado a partir de N-metil-4-ciano-anilina de acuerdo con el Procedimiento f.



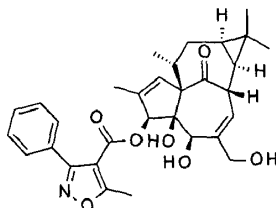
Ejemplo 501:

20 3-(5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol de ingenol (Compuesto 501)

El compuesto 501 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: compuesto 601.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.85-5.84 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.18-4.07 (m, 3H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.64 (d, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.73 (d, 3H), 0.67-0.59 (m, 1H).



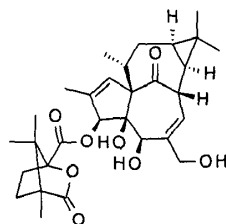
Ejemplo 502:

10 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 502)

El compuesto 502 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 602.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 6.00 (d, 1H), 5.94-5.93 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.98 (d, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.74 (d, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.71 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).



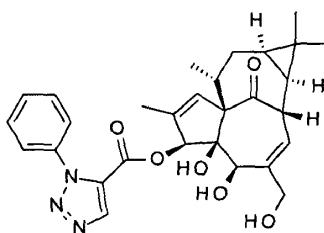
Ejemplo 503

3-(1S-canfanato) de ingenol (Compuesto 503)

20 El compuesto 503 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: compuesto 603.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.09-6.05 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21-4.12 (m, 3H), 4.03 (d, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 7H), 0.74-0.66 (m, 1H).



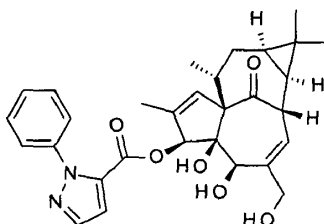
Ejemplo 504

3-(3-feniltriazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 504)

El compuesto 504 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 604.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.28 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 5H), 6.05 (m, 1H), 6.02-6.01 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.15-4.10 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.75 (d, 3H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



10

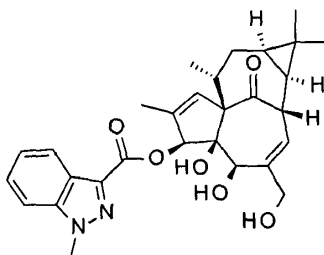
Ejemplo 505

3-(2-fenilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 505)

El compuesto 505 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 605.

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.82 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 5.86-5.83 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.58 (d, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.70 (d, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.80-0.70 (m, 4H), 0.62-0.54 (m, 1H).



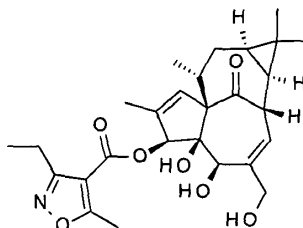
20 Ejemplo 506

3-(1-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 506)

El compuesto 506 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 606.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 8.15-8.12 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.90-5.89 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (d, 3H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.67-0.59 (m, 1H).



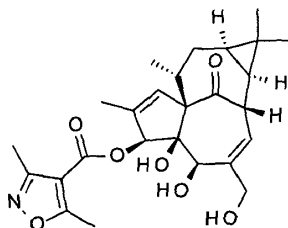
Ejemplo 507

10 3-((3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 507)

El compuesto 507 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 507 se obtuvo como un compuesto amorfo.

Material de partida: Compuesto 607.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.13-6.12 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.88 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.96-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



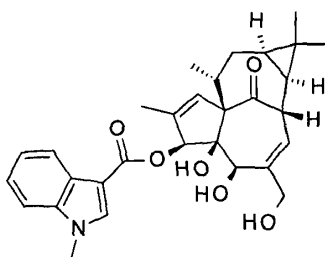
Ejemplo 508

20 3-(3-metil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 508)

El compuesto 508 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 608.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.12 (m, 1H), 6.08-6.07 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



Ejemplo 509

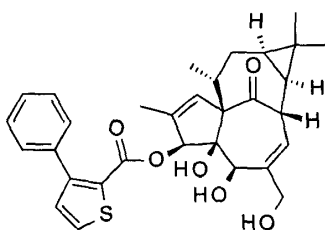
3-(1-metilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 509)

El compuesto 509 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 609.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.13-8.10 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.87 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 9H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



Ejemplo 510

3-(3-feniltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 510)

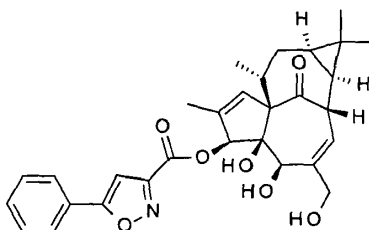
El compuesto 510 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 610.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 5.96-5.97 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 4H), 0.66-0.58 (m, 1H).

20 Ejemplo 511

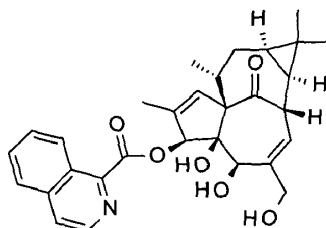
3-(5-fenilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 511)



El compuesto 511 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 611.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.82-7.77 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.15-6.14 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.86 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.05-1.02 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H).



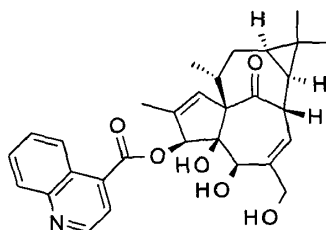
Ejemplo 512

3-(isoquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 512)

10 El compuesto 512 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2 → diclorometano/metanol 95:5).

Material de partida: Compuesto 612.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 6.16-6.15 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 3H), 3.60 (d, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.94 (d, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.95 (m, 4H), 0.78-0.70 (m, 1H).



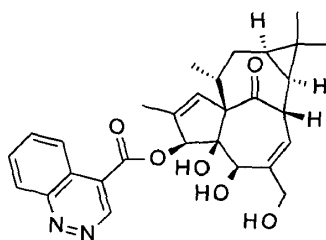
Ejemplo 513

3-(quinolin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 513)

20 El compuesto 513 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2 → diclorometano/metanol 95:5).

Material de partida: Compuesto 613.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, 1H), 8.84-8.80 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.29-4.19 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 1H).



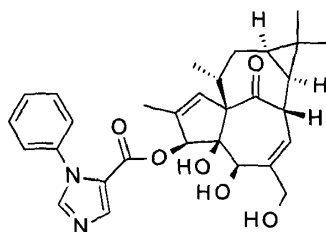
Ejemplo 514

3-(cinolina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 514)

5 El compuesto 514 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2 → diclorometano/metanol 95:5).

Material de partida: Compuesto 614.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.89-8.86 (m, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.93-5.92 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.85-0.79 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 1H).



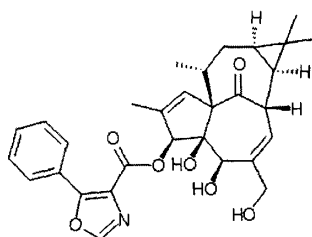
Ejemplo 515

3-(3-fenilimidazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 515)

15 El compuesto 515 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2 → diclorometano/metanol 95:5).

Material de partida: Compuesto 615.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.00-5.98 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.14-4.10 (m, 3H), 3.98 (bs, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.65 (bs, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.04 (s, 6H), 0.93-0.85 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



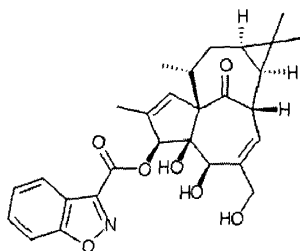
Ejemplo 516

3-(5-feniloxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 516)

El compuesto 516 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 616.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.86-5.85 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.64 (d, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.75 (d, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.77-0.70 (m, 4H), 0.58-0.50 (m, 1H).



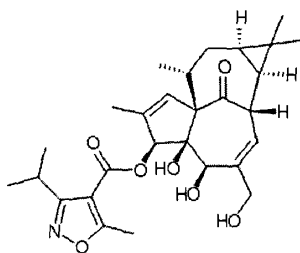
Ejemplo 517

10 3-(1,2-benzoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 517)

El compuesto 517 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 617.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.17-8.14 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.19-6.18 (m, 1H), 6.09-6.08 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.26-4.16 (m, 3H), 4.12 (bs, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 9H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



Ejemplo 518

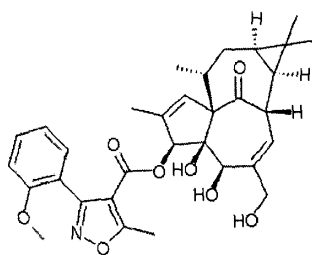
3-(3-isopropil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 518)

20 El compuesto 518 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 618.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.13-6.12 (m, 1H), 6.08-6.07 (d, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.23-4.18 (m, 3H), 4.11 (bs, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.44 (septeto, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.86 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

25



Ejemplo 519

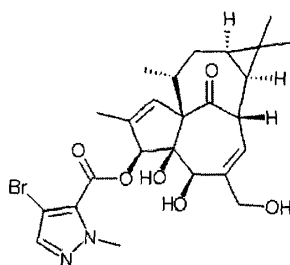
3-(3-(2-metoxifenil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 519)

El compuesto 519 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 619.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.46-7.36 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.91-5.90 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.74 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).

10



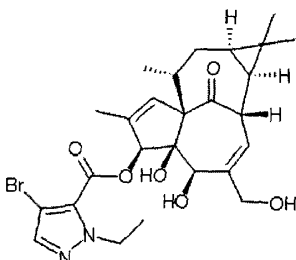
Ejemplo 520

3-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 520)

El compuesto 520 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 620.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.52 (s, 1H), 6.15-6.14 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.21-4.05 (m, 7H), 3.85 (s, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



20

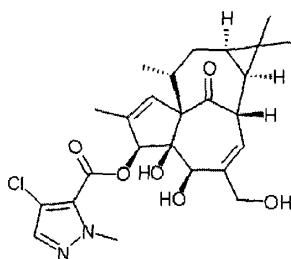
Ejemplo 521

3-(4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 521)

El compuesto 521 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 621.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.54 (s, 1H), 6.15-6.13 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 4H), 4.07 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



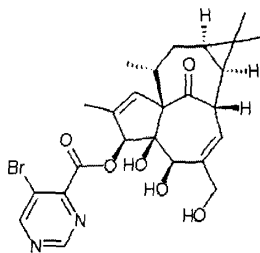
10 Ejemplo 522

3-(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 522)

El compuesto 522 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 622.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.48 (s, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 7H), 4.07-4.05 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



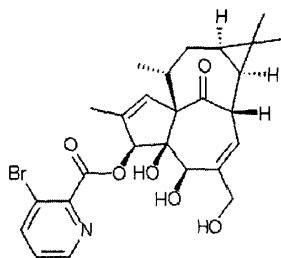
Ejemplo 523

20 3-(5-bromopirimidin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 523)

El compuesto 523 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 623.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 9.21 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 4H), 4.06-4.04 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98-0.90 (m, 4H), 0.75-0.67 (m, 1H).



Ejemplo 524

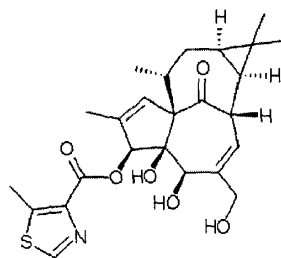
3-(3-bromopiridin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 524)

5 El compuesto 524 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 624.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.58 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.11-6.13 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 4.00 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.91 (d, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 4H), 0.75-0.67 (m, 1H).

10



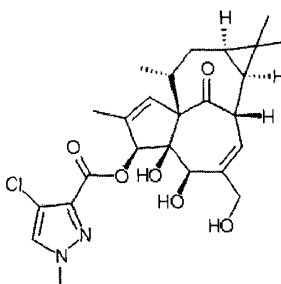
Ejemplo 525

3-(5-metilthiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 525)

El compuesto 525 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 625.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.59 (s, 1H), 6.10-6.05 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.86 (d, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



20

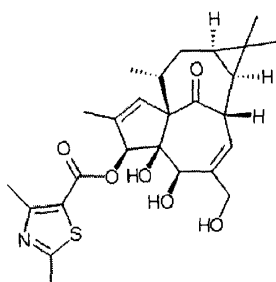
Ejemplo 526

3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 526)

El compuesto 526 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 626.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (s, 1H), 6.10-6.05 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 3H), 4.04 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H).



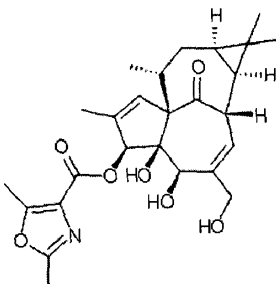
10 Ejemplo 527

3-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 527)

El compuesto 527 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 627.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.10-6.08 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



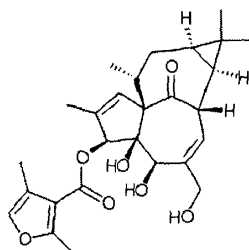
Ejemplo 528

- 20 3-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 528)

El compuesto 528 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 628.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.03-6.00 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 3H), 4.02 (bs, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0,95-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



5

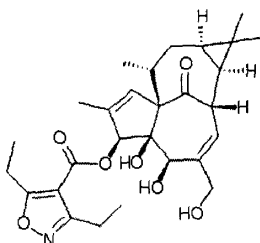
Ejemplo 529

3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 529)

El compuesto 529 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 529 se obtuvo como un compuesto amorfo.

10 Material de partida: Compuesto 629.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.06 (q, 1H), 6.09-6.06 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.19-4.13 (m, 3H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (t, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.12 (d, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



15

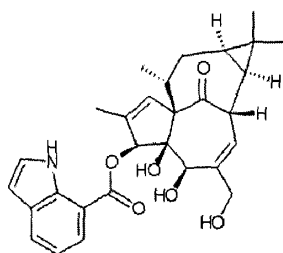
Ejemplo 530

3-(3,5-diethylisoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 530)

El compuesto 530 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 630.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.14-6.12 (m, 1H), 6.08-6.07 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.23-4.18 (m, 3H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.09 (dq, 2H), 2.89 (dq, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H); se observaron 0.5 mol de acetato de etilo: 4.12 (q, 0.5 x 2H), 2.04 (s, 0.5 x 3H), 1.26 (t, 0.5 x 3H).



Ejemplo 531

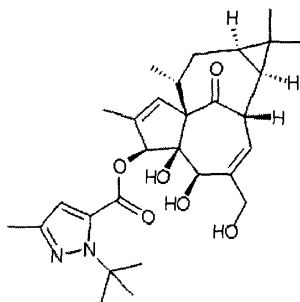
3-(1H-indol-7-carboxilato) de ingenol (Compuesto 531)

El compuesto 531 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 631.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 10.13 (bs, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.62-6.60 (m, 1H), 6.13-6.12 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.27-4.16 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.43 (bs, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 1H).

10



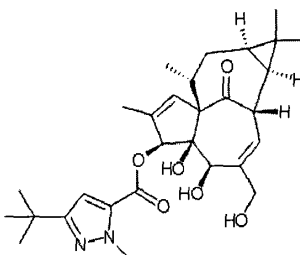
Ejemplo 532

3-(2-tert-butil-5-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 532)

El compuesto 532 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 632.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.65 (s, 1H), 6.09-6.06 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.20-4.13 (m, 3H), 4.08 (d, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 5H), 1.82 (d, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



20

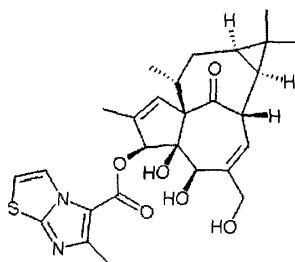
Ejemplo 533

3-(5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 533)

El compuesto 533 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 633.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.63 (s, 1H), 6.12-6.10 (m, 1H), 6.08-6.06 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.20-4.15 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (d, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.40 (t, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



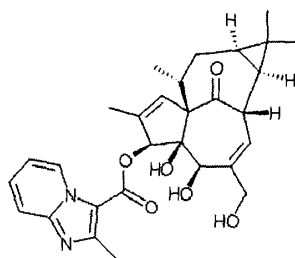
10 Ejemplo 534

3-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 534)

El compuesto 534 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 634.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.09 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.15-6.13 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 4H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.80 (bs, 1H), 2.63-2.59 (m, 5H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.86 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



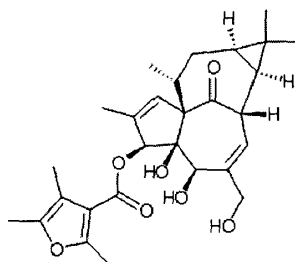
Ejemplo 535

20 3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 535)

El compuesto 535 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 635.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 9.37 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.19-6.08 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.33-4.17 (m, 4H), 3.43 (bs, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.97-0.85 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



Ejemplo 536

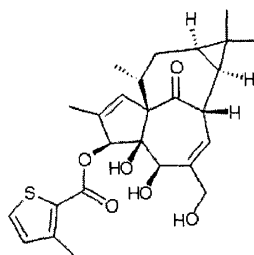
3- (2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 536)

5 El compuesto 536 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 636.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.07-6.04 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 3H), 4.09 (d, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.90 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H).

10



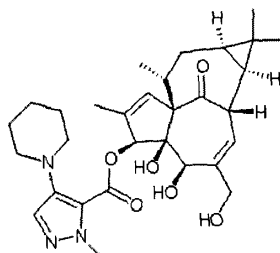
Ejemplo 537

3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 537)

El compuesto 537 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 637.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.42 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 4.09-4.08 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.96-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H).



20

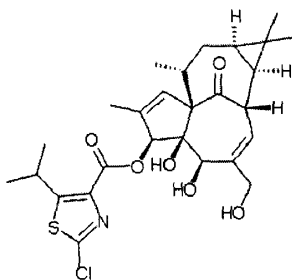
Ejemplo 538

3-(2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 538)

El compuesto 538 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 638.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.36 (s, 1H), 6.10-6.07 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.87 (d, 3H), 1.84-1.59 (m, 8H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



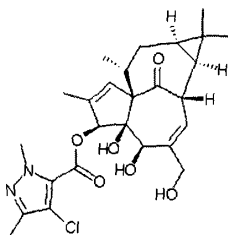
10 Ejemplo 539

3-(2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 539)

El compuesto 539 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 639.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.09-6.05 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 5H), 4.04-3.98 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.85 (d, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



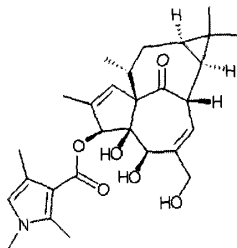
Ejemplo 540

20 3-(4-cloro-2,5-dimetil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 540)

El compuesto 540 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 640.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.14-6.12 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21-4.04 (m, 8H), 3.85 (s, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.42 (bs, 1H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.86 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



Ejemplo 541

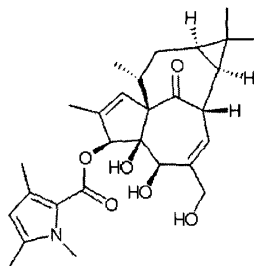
3-(1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 541)

5 El compuesto 541 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 641.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.29 (m, 1H), 6.06-6.03 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).

10



Ejemplo 542

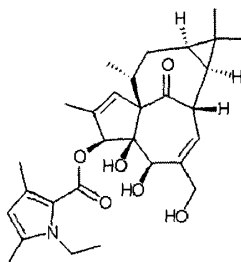
3-(1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 542)

El compuesto 542 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 642.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.06-6.05 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.44 (t, 1H), 2.29-2.24 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H).

20



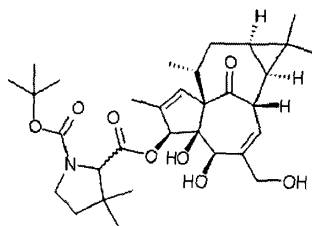
Ejemplo 543

3-(1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 543)

El compuesto 543 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 643.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.07-6.05 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 7H), 1.84 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.27 (t, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H).



10 Ejemplo 544

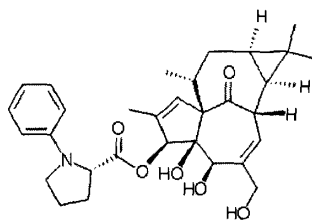
3-(1-tert-butiloxycarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 544)

El compuesto 544 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 644.

La ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) mostró una mezcla de compuestos.

15



Ejemplo 545

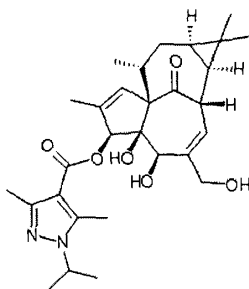
3-((2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 545)

El compuesto 545 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e con los siguientes cambios:

- 20 el tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 0.5 h.

Material de partida: Compuesto 645.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.27-7.21 (m, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.01-5.99 (m, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 4H), 0.62-0.54 (m, 1H).



Ejemplo 546

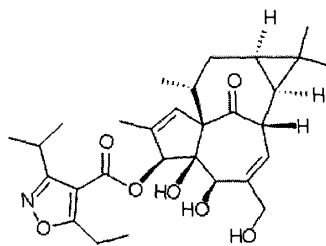
3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 546)

- 5 El compuesto 546 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 646.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.07-6.04 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.43 (septeto, 1H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.97-0.90 (d, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



Ejemplo 547

3-(5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 547)

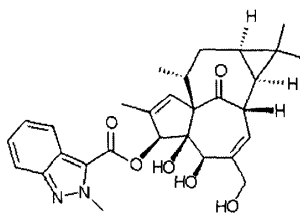
El compuesto 547 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e con los siguientes cambios:

- 15 el tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 0.5 h.

Material de partida: Compuesto 647.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.13-6.12 (m, 1H), 6.08-6.06 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.23-4.17 (m, 3H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.45 (septeto, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

20



Ejemplo 548

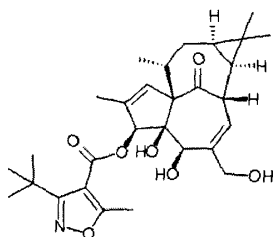
3-(2-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 548)

El compuesto 548 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e con los siguientes cambios:

- 5 el tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 0.5 h.

Material de partida: Compuesto 648.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.97-7.94 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.26-4.18 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



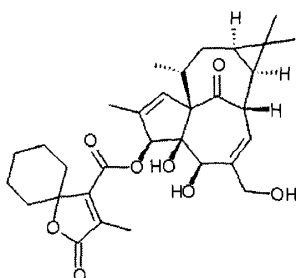
Ejemplo 549

3-(5-metil-3-tert-butil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 549)

- 15 El compuesto 549 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 649.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.13-6.11 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 4.12 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



Ejemplo 550

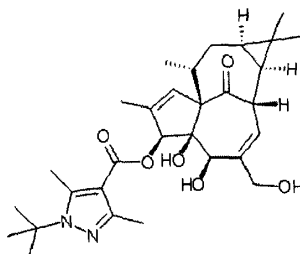
3-(2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4,5]dec-1-eno-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 550)

El compuesto 550 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e con los siguientes cambios:

el tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 0.5 h.

5 Material de partida: Compuesto 650.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.15-6.13 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.26-4.11 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 5H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.78-1.67 (m, 7H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



10

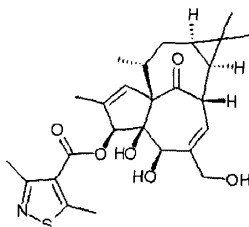
Ejemplo 551

3-(1-tert-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 551)

El compuesto 551 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 651.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.08-6.05 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 5H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96-0.91 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

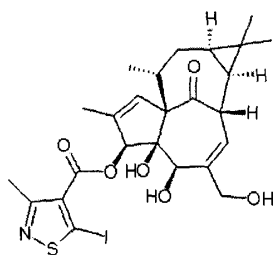


20 Ejemplo 552

3-(3,5-dimetilisotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 552)

El compuesto 552 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 652.



Ejemplo 553

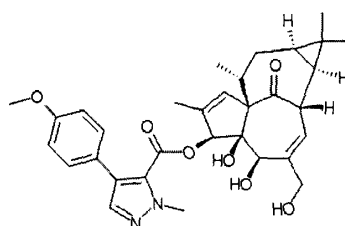
3-(5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 553)

El compuesto 553 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 653.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.16-6.14 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.25-4.12 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).

10



Ejemplo 554

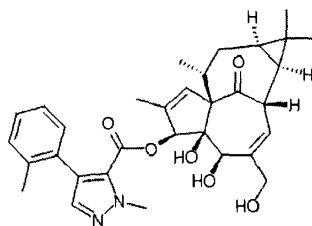
3-(4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 554)

El compuesto 554 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 654.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.43 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.02-6.00 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.16-4.08 (m, 4H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.75 (d, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.69 (d, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H).

20



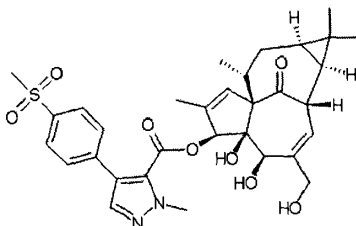
Ejemplo 555

3-(4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 555)

El compuesto 555 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 655.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.37 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.87-5.85 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.72 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).



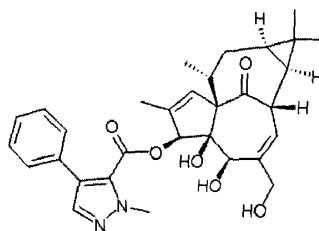
Ejemplo 556

3-(2-metil-4-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 556)

10 El compuesto 556 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 656.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.91 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.02-6.01 (d, 1H), 5.96-5.95 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.16-4.03 (m, 5H), 3.62 (bs, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.68 (d, 3H), 0.65-0.57 (m, 1H).



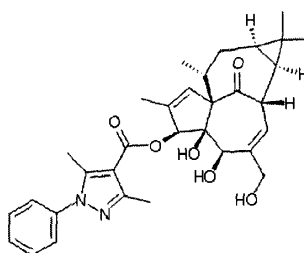
Ejemplo 557

3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 557)

El compuesto 557 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

20 Material de partida: Compuesto 657.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 6.01 (d, 1H), 5.92-5.91 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.67 (d, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H).



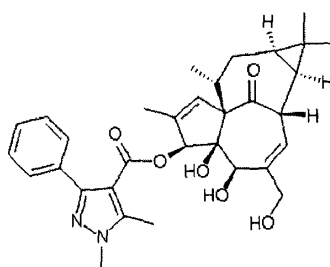
Ejemplo 558

3-(3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 558)

El compuesto 558 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 658.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.53-7.37 (m, 5H), 6.10-6.09 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.86 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



10

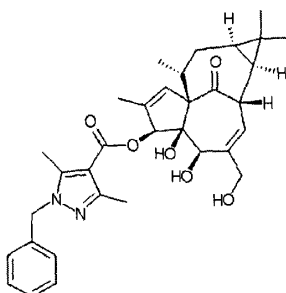
Ejemplo 559

3-(1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 559)

El compuesto 559 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 659.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 5.98 (d, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (bs, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.73 (d, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 1H), 0.68 (d, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H).



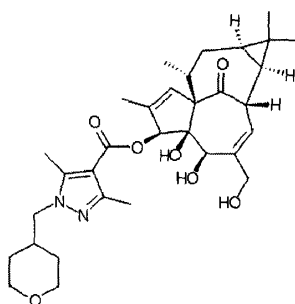
Ejemplo 560

3-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 560)

El compuesto 560 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 660.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.37-7.28 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.08-6.05 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (bs, 1H), 4.18-4.10 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.41 (s, 4H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



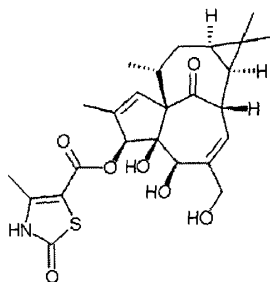
10 Ejemplo 561

3-(3,5-dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 561)

El compuesto 561 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 661.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.08-6.05 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.17-4.11 (m, 4H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.87 (d, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.84 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H).



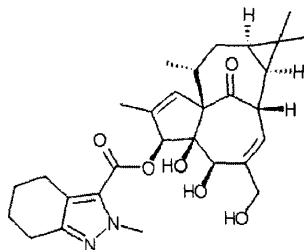
Ejemplo 562

20 3-(4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 562)

El compuesto 562 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 662.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 11.91 (bs, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.89 (d, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H).



5

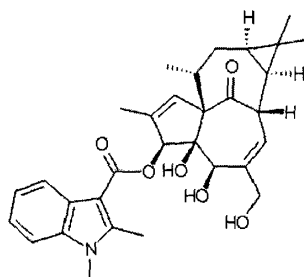
Ejemplo 563

3-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 563)

El compuesto 563 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 663.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.12-6.10 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 7H), 3.71 (s, 1H), 2.71-2.57 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.81-1.70 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



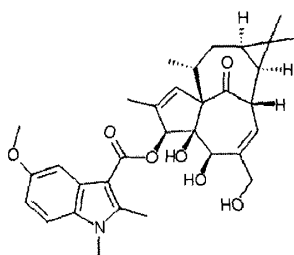
15 Ejemplo 564

3-(1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 564)

El compuesto 564 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 664.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.04-8.01 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 6.13-6.11 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 9H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



Ejemplo 565

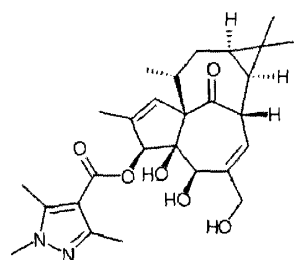
3-(5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 565)

El compuesto 565 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 665.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.56 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 6.07-6.06 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 3.83 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).

10



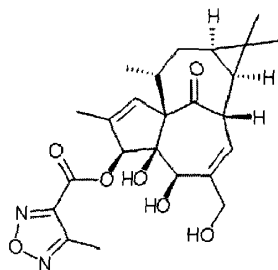
Ejemplo 566

3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 566)

El compuesto 566 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 630.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.08-6.05 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.73 (t, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



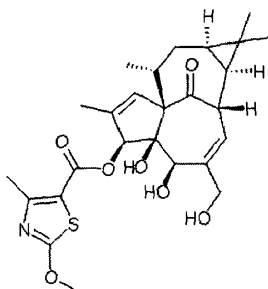
20 Ejemplo 567

3-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 567)

El compuesto 567 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 667.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.18-6.17 (m, 1H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).



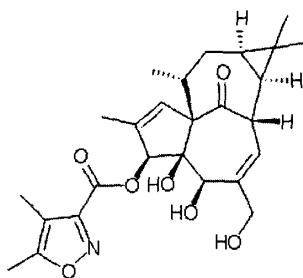
Ejemplo 568

10 3-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 568)

El compuesto 568 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 668.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.08-6.05 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H).



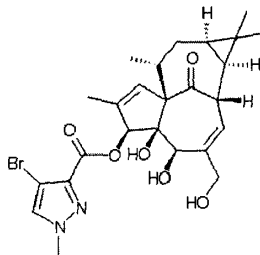
Ejemplo 569

3-(4,5-dimetilisoxazol-3-carboxilato) (Compuesto 569)

20 El compuesto 569 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 669.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.11-6.10 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (d, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



Ejemplo 570

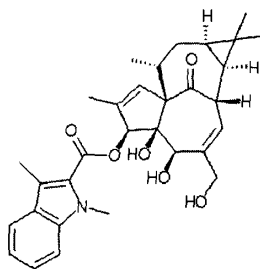
3-(4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 570)

5 El compuesto 570 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 670.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.50 (s, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.04 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).

10



Ejemplo 571

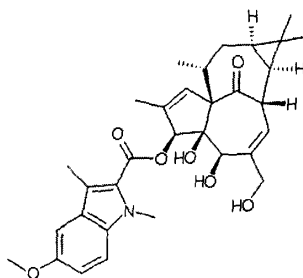
3-(1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 504)

El compuesto 571 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 671.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.68-7.65 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.23-4.13 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

20



Ejemplo 572

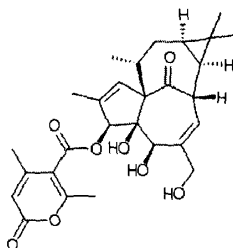
3-(5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 572)

El compuesto 572 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 672.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.22-4.14 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (bs, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



Ejemplo 573

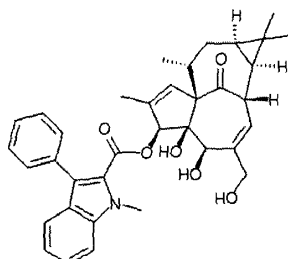
3-(2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 573)

El compuesto 573 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 673.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.14-6.13 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.22-4.18 (m, 3H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23 (d, 3H), 2.11 (bs, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 1H).

20



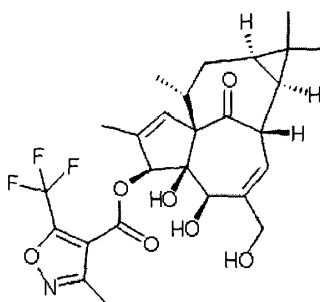
Ejemplo 574

3-(1-metil-3-fenil-indol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 504)

El compuesto 574 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 674.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.46-7.34 (m, 8H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.01-5.99 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.12-4.11 (m, 5H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.81-3.79 (d, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.35 (bs, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.70-1.66 (d, 4H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.74 (d, 3H), 0.64-0.56 (m, 1H).



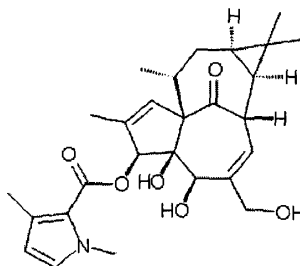
10 Ejemplo 575

3-(3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 575)

El compuesto 575 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 675.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.16-6.14 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.25-4.14 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.08 (bs, 3H), 2.57-2.48 (m, 4H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 6H), 0.99 (d, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



Ejemplo 576

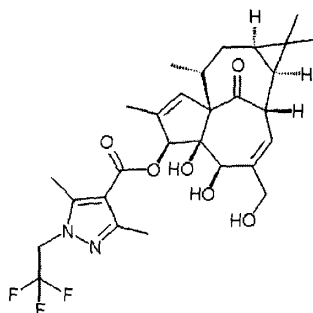
- 20 3-(1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 576)

El compuesto 576 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e con los siguientes cambios:

el tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente fue de 0.5 h.

Material de partida: Compuesto 676.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.71 (d, 1H), 6.08-6.04 (m, 2H), 5.98 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



5

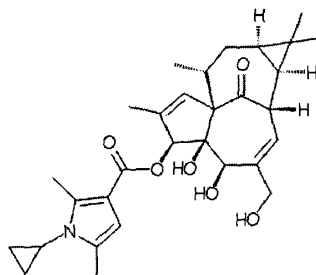
Ejemplo 577

3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 577)

El compuesto 577 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 677.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.09-6.08 (m, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.62 (q, 2H), 4.22-4.12 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 2.97 (bs, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



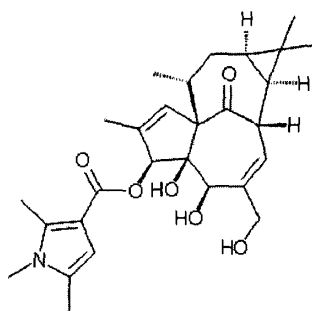
15 Ejemplo 578

3-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 578)

El compuesto 578 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 678.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.18-6.17 (m, 1H), 6.04-6.00 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.16-4.05 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.76 (bs, 1H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 4H), 1.80 (d, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H).



Ejemplo 579

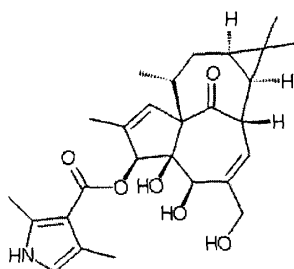
3-(1,2,5-trimetipirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 579)

El compuesto 579 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 679.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.23-6.22 (m, 1H), 6.05-6.00 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 4H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



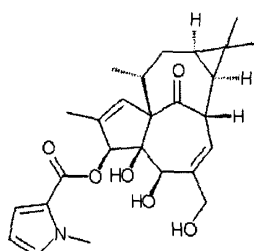
Ejemplo 580

3-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 580)

El compuesto 580 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 680.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 10.51 (bs, 1H), 6.09-6.05 (m, 2H), 5.95 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H), 3.11 (bs, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.82 (d, 3H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.75-0.67 (m, 1H).



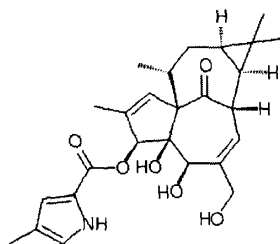
Ejemplo 581

3-(1-metilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 581)

El compuesto 581 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 681.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.96 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.06-6.03 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.82 (d, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



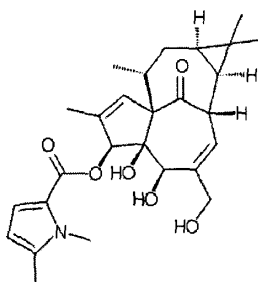
10 Ejemplo 582

3-(4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 582)

El compuesto 582 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: compuesto 682.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 9.54 (s, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.06-6.02 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H).



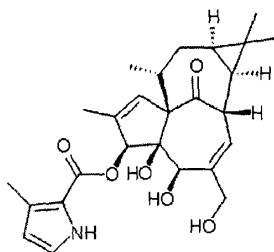
Ejemplo 583

20 3-(1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 583)

El compuesto 583 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 683.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.91 (d, 1H), 6.04-6.02 (m, 2H), 5.94 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.17-4.05 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



5

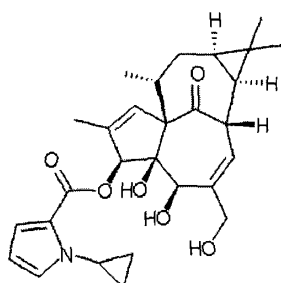
Ejemplo 584

3-(3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 584)

El compuesto 584 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 684.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.33 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.11 (t, 1H), 6.08-6.04 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 4H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



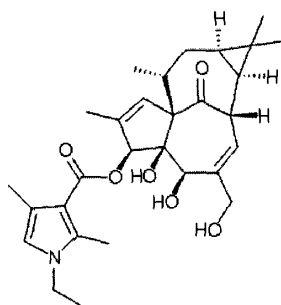
15 Ejemplo 585

3-(1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 585)

El compuesto 585 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 685.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.95 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.09 (dd, 1H), 6.05-6.03 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.18-4.07 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03-0.91 (m, 8H), 0.73-0.66 (m, 1H).



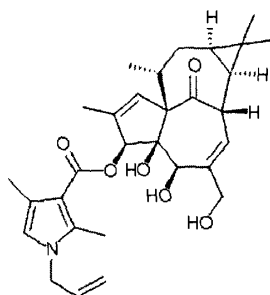
Ejemplo 586

3-(1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 586)

El compuesto 586 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 686.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.34-6.33 (m, 1H), 6.05-6.02 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19 (d, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.33 (t, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



10

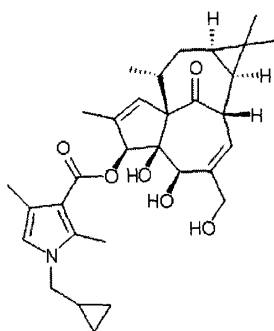
Ejemplo 587

3-(1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 587)

El compuesto 587 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 687.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.32 (q, 1H), 6.05-6.03 (m, 2H), 5.94-5.81 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 2.81 (bs, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.19 (d, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).



Ejemplo 588

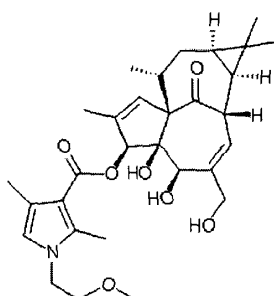
3-(1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 588)

El compuesto 588 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 688.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.42 (q, 1H), 6.05-6.03 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (d, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20 (d, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 3H), 0.34-0.29 (m, 2H).

10



Ejemplo 589

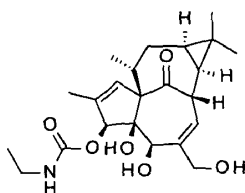
3-(1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 589)

El compuesto 589 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 689.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.37 (s, 1H), 6.05-6.03 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.72-0.64 (m, 1H).

20



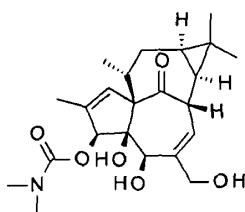
Ejemplo 701:

3-(N-etil-carbamato) de ingenol (Compuesto 701)

El compuesto 701 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 801.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98 (t, 1H), 5.86-5.83 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.57-3.5 (m, 2H) (coincidió con la absorción de agua), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.84-0.74 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H).



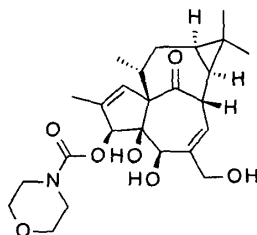
Ejemplo 702:

3-(N,N-dimetil-carbamato) de ingenol (Compuesto 702)

El compuesto 702 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 802.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.86-5.84 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H).



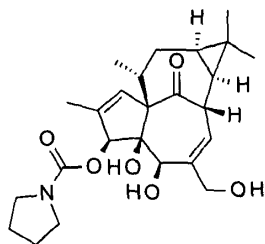
Ejemplo 703:

3-(morfolina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 703)

El compuesto 703 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 803.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.86-5.85 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 5H), 3.40-3.32 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H).



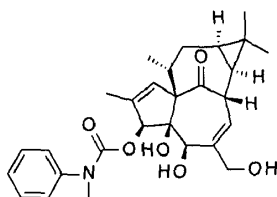
Ejemplo 704:

3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 704)

- 5 El compuesto 704 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 804.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.86-5.83 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 3H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H).



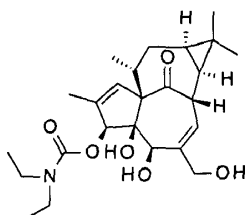
Ejemplo 705:

3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 705)

- 15 El compuesto 705 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 705 se obtuvo como un compuesto amorfo.

Material de partida: Compuesto 805.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.37-7.30 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.85-5.84 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 1H), 0.65 (d, 3H), 0.58-0.50 (m, 1H).



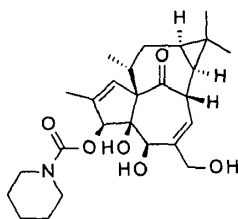
Ejemplo 706:

3-(N,N-dietil-carbamato) de ingenol (Compuesto 706)

El compuesto 706 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 806.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.87-5.84 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.58 (d, 1H), 3.38-3.10 (m, 4H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.05 (t, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.88-0.74 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H).



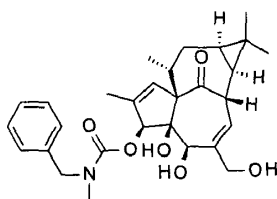
10 Ejemplo 707:

3-(piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 707)

El compuesto 707 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 807.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.86-5.84 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.38-3.27 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H).



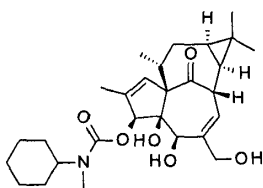
Ejemplo 708:

20 3-(N-bencil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 708)

El compuesto 708 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 808.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31-7.24 (m, 5H), 5.86-5.82 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.03 (s, 0.4H), 4.91 (s, 0.6H), 4.61 (t, 1H), 4.54-4.32 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.58 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.73-1.47 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90-0.70 (m, 4H), 0.61-0.53 (m, 1H).



Ejemplo 709:

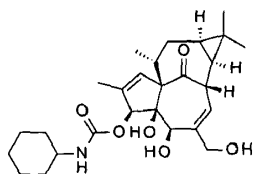
3-(N-ciclohexil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 709)

El compuesto 709 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 809.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.86-5.85 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 3H), 3.58 (d, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.78-1.09 (m, 14H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.84-0.74 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H).

10



Ejemplo 710:

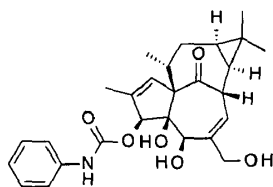
3-(N-ciclohexil-carbamato) de ingenol (Compuesto 710)

El compuesto 710 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 810.

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.90 (d, 1H), 5.85-5.81 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.5 (m, 1H) (coincidió con la absorción del solvente), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 10H), 1.30-1.09 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H).

20



Ejemplo 711:

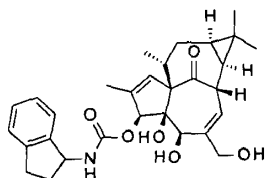
3-(N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 711)

El compuesto 711 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 811.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 5.91-5.87 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.60 (d, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.67-0.59 (m, 1H).

5



Ejemplo 712:

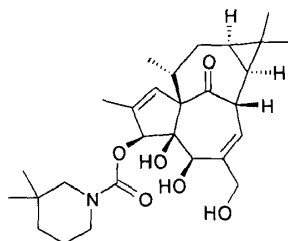
3-(N-(indan-1-yl)-carbamato) de ingenol (Compuesto 712)

El compuesto 712 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 812.

10 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.43 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 5.86-5.84 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.86 (d, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H).

15



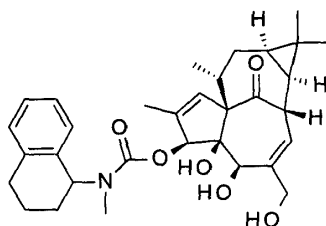
Ejemplo 713:

3-(3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 713)

El compuesto 713 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 813.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.02 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 4.01 (bs, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.49-3.05 (m, 4H), 2.66 (bs, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.82 (m, 10H), 0.72-0.65 (m, 1H).



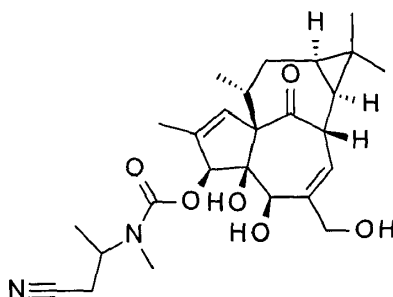
Ejemplo 714:

3-(N-Metil-N-tetralin-1-il-carbamato) de ingenol (Compuesto 714)

El compuesto 714 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 814.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.10 (m, 4H), 6.06-5.95 (m, 2H), 5.50-5.20 (m, 2H), 4.74-4.50 (2 bs, 1H), 4.18-3.55 (m, 5H), 2.77-1.59 (m, 16H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.97-0.82 (m, 4H), 0.72-0.63 (m, 1H).



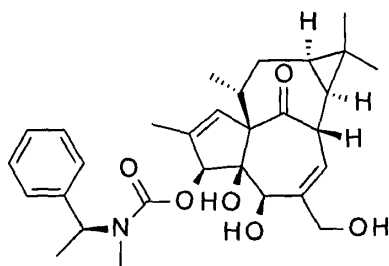
Ejemplo 715:

- 10 3-(N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 715)

El compuesto 715 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 815.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.01 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.84-4.38 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 3H), 4.03 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.64-2.42 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.11-1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98-0.98 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).



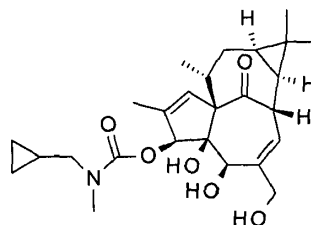
Ejemplo 716:

3-(N-metil-N-((S)-1-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 716)

- 20 El compuesto 716 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 816.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.05-6.04 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.57-5.40 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.73-4.45 (2 bs, 1H), 4.13-4.08 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.76-3.69 (2 bs, 1H), 2.73-2.17 (m, 6H), 1.81 (d, 3H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95-0.84 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 1H).



5

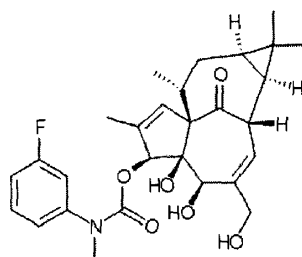
Ejemplo 717:

3-(N-metil-N-(ciclopropilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 717)

El compuesto 717 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 817.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.03 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.16-4.06 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.29-3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.63 (bs, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 5H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H).



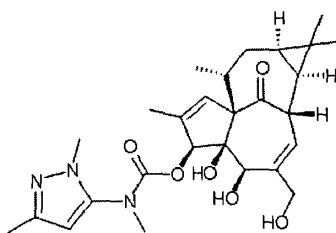
15 Ejemplo 718:

3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 718)

El compuesto 718 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 718 se obtuvo como un compuesto amorfo.

Material de partida: Compuesto 818.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.38 (bs, 1H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (t, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.76 (d, 3H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.79 (d, 3H), 0.70-0.62 (m, 1H).



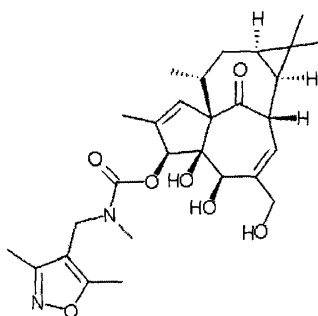
Ejemplo 719:

3-(N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 719)

El compuesto 719 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 819.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (bd, 1H), 5.95 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (bs, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.51 (bs, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 1H), 0.77 (bd, 3H), 0.69-0.64 (m, 1H).



10

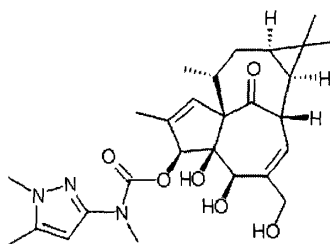
Ejemplo 720:

3-(N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 720)

El compuesto 720 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 820.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.02 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 3H), 4.04 (bs, 1H), 3.83 (bs, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.49 (bs, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 4H), 0.72-0.65 (m, 1H).



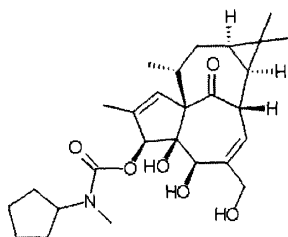
20 Ejemplo 721:

3-(N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 721)

El compuesto 721 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 821.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.20-5.87 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (bs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.51 (bs, 1H), 2.30-2.21 (m, 5H), 1.85 (d, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.85 (d, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H).



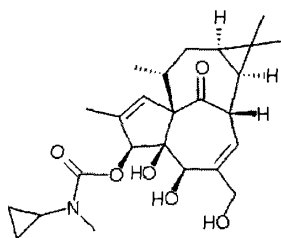
Ejemplo 722:

10 3-(N-ciclopentil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 722)

El compuesto 722 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 822.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.03 (m, 1H), 5.99-5.98 (bs, 1H), 5.16 (2xs, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.17-4.02 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 8H), 1.33-1.13 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).



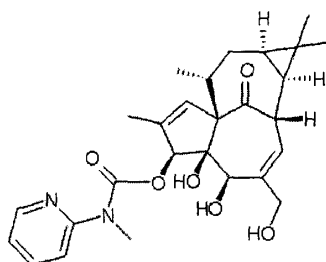
Ejemplo 723:

3-(N-ciclopropil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 723)

20 El compuesto 723 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 823.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.03 (m, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.36-3.28 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 4H), 0.77-0.65 (m, 5H).



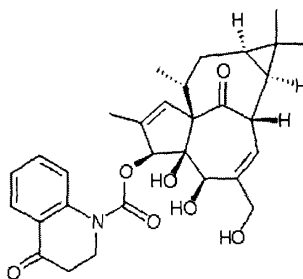
Ejemplo 724:

3-N-metil-N-(2piridil)-carbamato de ingenol (Compuesto 724)

El compuesto 724 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 824.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36-8.34 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.49 (t, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.72-0.64 (m, 1H).



10

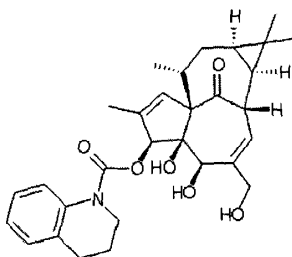
Ejemplo 725:

3-(4-oxo-2,3-dihidroquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 725)

El compuesto 725 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 825.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.99 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 5H), 3.83 (s, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



20

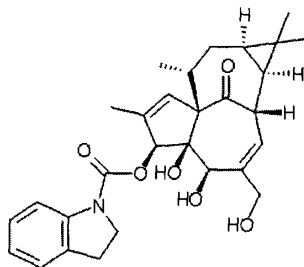
Ejemplo 726:

3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 726)

El compuesto 726 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 826.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (bd, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.14-4.09 (m, 3H), 4.03 (d, 1H), 3.84-3.72 (m, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.67 (bs, 1H), 2.43 (bs, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



Ejemplo 727:

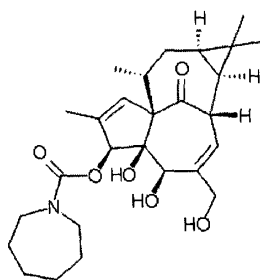
3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 727)

10 El compuesto 727 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 827.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (bd, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.06-6.05 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.17-4.02 (m, 6H), 3.80 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.57 (bs, 1H), 2.43 (bs, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).

15



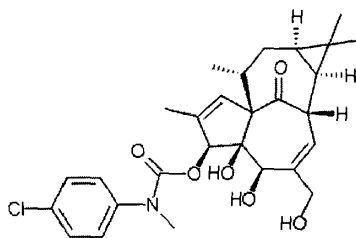
Ejemplo 728:

3-(azepan-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 728)

El compuesto 728 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

20 Material de partida: Compuesto 828.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.02 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 3H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.47-3.26 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.75-1.56 (m, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H).



Ejemplo 729:

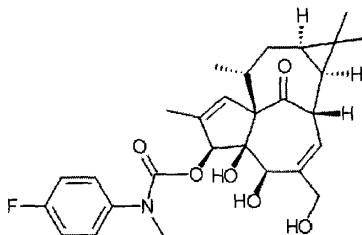
3-(N-(4-cloro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 729)

El compuesto 729 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

5 Material de partida: Compuesto 829.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (bs, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 1H).

10



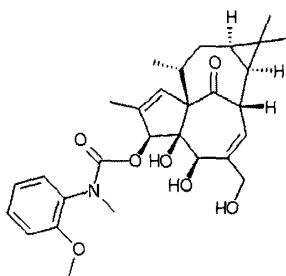
Ejemplo 730:

3-(N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 730)

El compuesto 730 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 830.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.01 (m, 4H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.11-4.04 (m, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.71 (bs, 1H), 2.12 (bs, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.60 (bs, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.73 (bs, 3H), 0.69-0.61 (m, 1H).



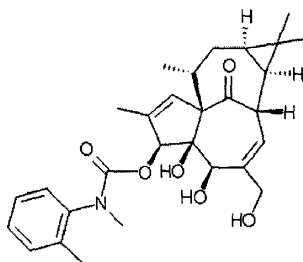
20 Ejemplo 731:

3-(N-metil-N-(2-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 731)

El compuesto 731 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 831.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.99 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.68 (bs, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.40 (bs, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 4H).



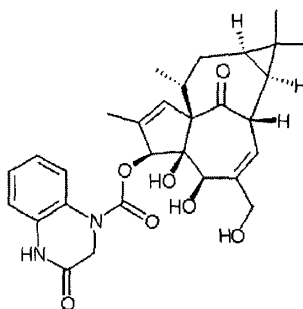
Ejemplo 732:

10 3-(N-metil-N-(2-metil-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 732)

El compuesto 732 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 832.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.16 (m, 4H), 6.04-5.80 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.11-3.90 (m, 4H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.72-1.45 (m, 4H), 1.06-1.02 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 4H).



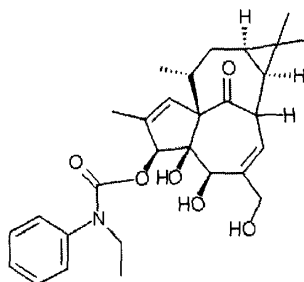
Ejemplo 733:

3-(3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 733)

El compuesto 733 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

20 Material de partida: Compuesto 833.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (bs, 1H), 7.68 (bd, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.04-6.02 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.20-4.11 (m, 3H), 4.02-4.00 (m, 2H), 2.77 (bs, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.84 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 1H).



Ejemplo 734:

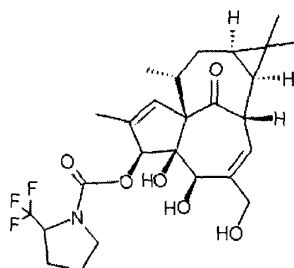
3-(N-etil-N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 734)

5 El compuesto 734 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 834.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.99-5.97 (d, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 5H), 3.76-3.66 (dq, 2H), 3.44 (bs, 1H), 2.64 (bs, 1H), 2.01 (bs, 1H), 1.80-1.53 (m, 5H), 1.18 (t, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 4H).

10



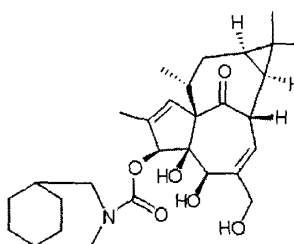
Ejemplo 735:

3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 735)

El compuesto 735 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 835.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.00 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.49-4.40 (bd, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.83-3.47 (m, 3H), 2.90 (bs, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.10-1.09 (2xs, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).



20

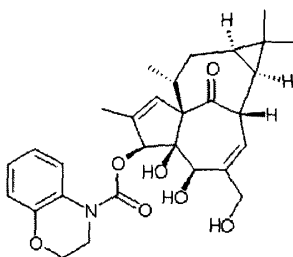
Ejemplo 736:

3-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 736)

El compuesto 736 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 836.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.03 (m, 1H), 5.99-5.98 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.60 (bs, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.06-2.01 (bd, 2H), 1.80 (d, 3H), 1.78-1.62 (m, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.72-0.65 (m, 1H).



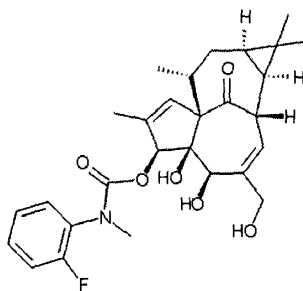
10 Ejemplo 737:

3-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 737)

El compuesto 737 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 837.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (bs, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.06-6.05 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.17-4.11 (m, 3H), 4.05-3.86 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 1H).



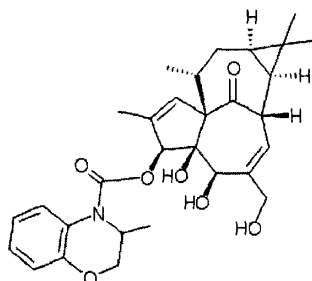
20 Ejemplo 738:

3-(N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 738)

El compuesto 738 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 838.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.18-3.92 (m, 6H), 3.53 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.68-0.60 (m, 4H).



5

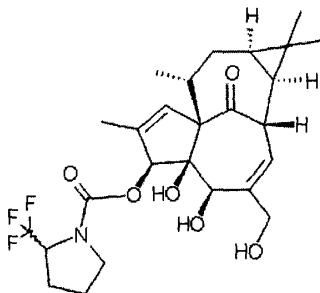
Ejemplo 739:

3-(3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 739)

El compuesto 739 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 839.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.95 (d, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.08-5.96 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 6H), 3.83 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.74-0.64 (m, 1H).



15

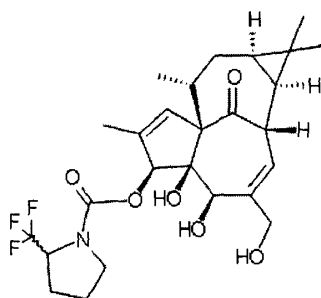
Ejemplo 740:

3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO A) (Compuesto 740)

El compuesto 740 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 740 fue el primer isómero que se recogió de la purificación cromatográfica.

20 Material de partida: Compuesto 835.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.06-6.02 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.14-3.97 (m, 4H), 3.86-3.51 (m, 3H), 2.50-2.02 (m, 7H), 1.81 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H).



Ejemplo 741:

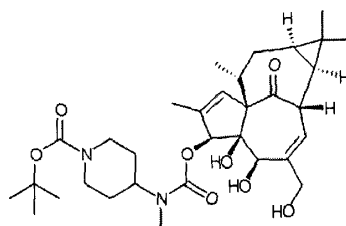
3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO B) (Compuesto 741)

5 El compuesto 741 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e. El compuesto 741 fue el segundo isómero que se recogió de la purificación cromatográfica.

Material de partida: Compuesto 835.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.06-6.00 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.14-4.03 (m, 4H), 3.72-3.52 (m, 3H), 2.50-2.02 (m, 7H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 4H), 0.71-0.66 (m, 1H).

10



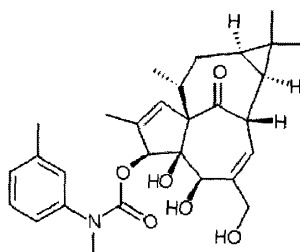
Ejemplo 742:

3-(N-metil-N-(N-(tert-butiloxycarbonil)-4-piperidil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 742)

El compuesto 742 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 842.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.03 (m, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 2.80-2.51 (m, 7H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.78-1.62 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).



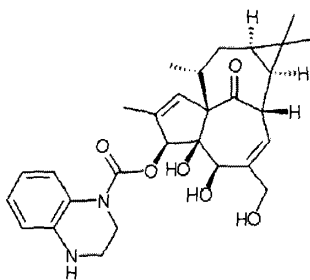
20 Ejemplo 743:

3-(N-metil-N-(3-metil-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 743)

El compuesto 743 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 843.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.22 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 5.98-5.97 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.11-3.94 (m, 5H), 3.48 (bs, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.54 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (bs, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.75 (m, 4H), 0.67-0.59 (m, 1H).



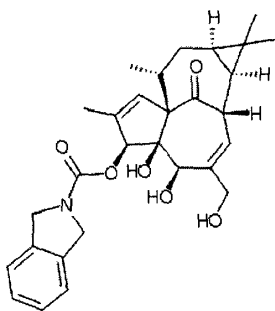
Ejemplo 744:

10 3-(3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 744)

El compuesto 744 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 844.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (bd, 1H), 7.67 (bd, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.07-6.05 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.19-3.96 (m, 9H), 3.78 (s, 1H), 2.39-2.22 (m, 3H), 1.84 (d, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96-0.85 (m, 4H), 0.72-0.64 (m, 1H).



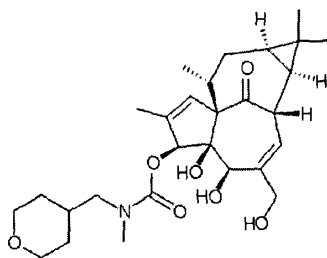
Ejemplo 745:

3-(isoindolin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 745)

20 El compuesto 745 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 845.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.25 (m, 4H), 6.05-6.03 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.17-4.04 (m, 5H), 3.94 (s, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.83 (d, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H).



Ejemplo 746:

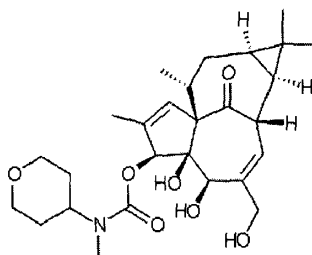
3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 746)

5 El compuesto 746 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 846.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.01 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.11-3.95 (m, 6H), 3.78 (d, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (bs, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



Ejemplo 747:

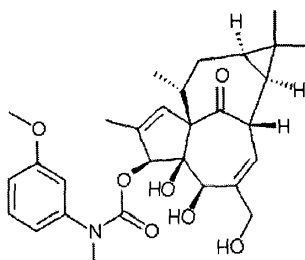
3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 747)

El compuesto 747 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 847.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.03 (m, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.23 (bs, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.25 (bs, 1H), 4.13-4.01 (m, 6H), 3.75 (s, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68 (bs, 1H), 2.52 (bs, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 8H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).

20



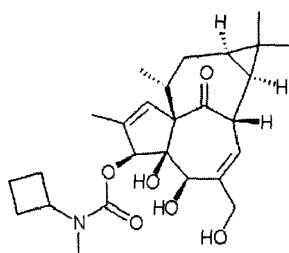
Ejemplo 748:

3-(N-metil-N-(3-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 748)

El compuesto 748 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 848.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.24 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 3H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.92 (bs, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.16-3.93 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (bs, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.63 (bs, 1H), 2.05 (bs, 2H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.75 (bs, 3H), 0.67-0.59 (m, 1H).



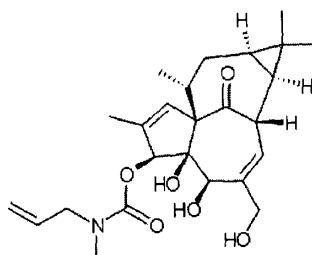
10 Ejemplo 749:

3-(N-ciclobutil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 749)

El compuesto 749 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 849.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.04-6.03 (d, 1H), 5.99-5.98 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.60-4.35 (bs, 1H), 4.12-4.00 (m, 4H), 3.79 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.68 (bs, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 4H), 1.79 (d, 3H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.72-0.65 (m, 1H).



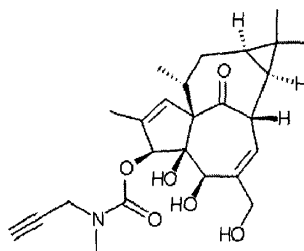
Ejemplo 750:

20 3-(N-alil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 750)

El compuesto 750 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 850.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.03 (m, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 3H), 4.46 (bs, 1H), 4.12-3.76 (m, 7H), 2.94 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).



Ejemplo 751:

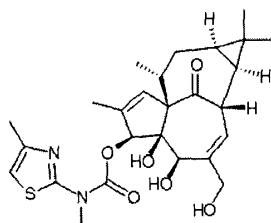
3-(N-metil-N-prop-2-inil-carbamato) de ingenol (Compuesto 751)

5 El compuesto 751 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 851.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05-6.02 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.21-4.01 (m, 7H), 3.80 (bs, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.51 (bs, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.73-0.65 (m, 1H).

10



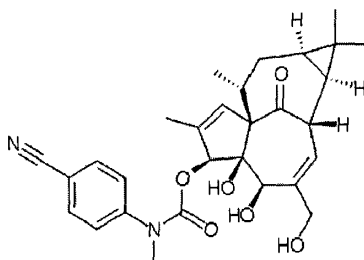
Ejemplo 752:

3-(N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 752)

El compuesto 752 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

15 Material de partida: Compuesto 852.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.53-6.52 (m, 1H), 6.11-6.10 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.19-4.05 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.85 (d, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.96-0.90 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 1H).



20

Ejemplo 753:

3-(N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 753)

El compuesto 753 se preparó de acuerdo con el Procedimiento e.

Material de partida: Compuesto 853.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.62 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.02-6.00 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.15-4.09 (m, 3H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (t, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95-0.82 (m, 4H), 0.72-0.64 (m, 1H).

Ejemplo 1

Explosión oxidativa de neutrófilos:

- 10 Se aislaron PMN (leucocitos polimorfonucleares) y se purificaron a partir de capas leucocíticas frescas mediante sedimentación secuencial, centrifugación por densidad y lisis de eritrocitos contaminantes. Se incubaron recubrimientos Buffy con metocel al 2% durante 30-45 minutos para sedimentar diferencialmente los glóbulos rojos. El sobrenadante rico en leucocitos se transfirió a tubos Lymphoprep para eliminar las células mononucleares mediante centrifugación por densidad (400xg, 30 min). El sedimento se resuspendió y los eritrocitos restantes se lisaron usando
- 15 NaCl al 0.2% durante 30 segundos antes de restaurar la isotonicidad mediante la adición de NaCl al 1.2%. Este paso se repitió hasta que el sedimento celular parece relativamente libre de glóbulos rojos. Las células se resuspendieron en DPBS (solución salina regulada con fosfato de Dulbecco) (sin Ca^{2+} , Mg^{2+}) y la concentración se ajustó a 1.4×10^6 células/ml en HBSS (solución salina equilibrada Hanks) (con Ca^{2+} , Mg^{2+}) que contenía BSA al 0.1% (albúmina sérica bovina) y glucosa 5 mM justo antes del inicio del ensayo. Los compuestos de referencia titulados y de prueba se premezclaron con HE (hidroetidina) (concentración de ensayo final de 10 μM) antes de la adición a placas de 96 pozos que contenían 2.5×10^5 células. Después de 40 minutos de incubación a temperatura ambiente, se estimaron los cambios en la explosión respiratoria midiendo la fluorescencia a 579 nm (excitación: 485 nm) usando un lector de placas Envision.

- 25 Las curvas de titulación del compuesto de prueba se ajustaron a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de prueba al efecto del control positivo (PEP0005 5×10^{-7} M). Rel EC_{50} denota la concentración del compuesto de prueba produciendo un efecto que está a medio camino entre la parte superior e inferior ajustada. Abs EC_{50} es la concentración de compuesto de prueba que provoca una respuesta correspondiente al 50% del efecto máximo asociado con el control positivo (PEP0005 5×10^{-7} M).

Ejemplo 2

- 30 Liberación de citoquina HeKa (IL-8):

- Se sembraron queratinocitos epidérmicos humanos primarios, HeKa, (10.000 células/pozo) en placas de 96 pozos el día antes del ensayo. Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO (dimetilsulfóxido) y se diluyeron adicionalmente en medio de ensayo y se pipetearon en pozos de placas de 96 pozos que contenían células HeKa. Las placas se incubaron durante 6 h a 37°C en aire humidificado con 5% de CO_2 . Las placas se centrifugaron brevemente para centrifugar células a 4°C, el sobrenadante se retiró y se analizó mediante ensayo de citoquinas de 4 puntos Meso Scale Discovery (MSD) (kit Pro-inflammatory II Ultra Sensitive, MSD, MD, EE. UU.). El ensayo de MSD emplea un formato de inmunoensayo de tipo sándwich en el que los anticuerpos de captura se recubren en un conjunto de patrones en el fondo de los pozos de una placa 4-Spot-Multi-MSD. Las muestras estándar también se incubaron en las placas MULTI-SPOT, y la citoquina (IL-8) se une a su punto de anticuerpo de captura correspondiente. El nivel de citoquinas se cuantificó en un SECTOR™ Imager usando un anticuerpo de detección específico de citoquinas marcado con reactivo MSD SULFO-TAGTM.

- 45 Las curvas de titulación del compuesto de prueba se ajustaron a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de prueba a efectos del control positivo (PEP0005 1.5×10^{-7} M). Rel EC_{50} denota la concentración del compuesto de prueba produciendo un efecto que está a medio camino entre la parte superior e inferior ajustadas. Abs EC_{50} es la concentración de compuesto de prueba que provoca una respuesta correspondiente al 50% del efecto máximo asociado con el control positivo (PEP0005 1.5×10^{-7} M).

Ejemplo 3

Ensayo de necrosis

Se hicieron crecer células HeLa (ATCC CCL-002) en medio esencial mínimo (catálogo Invitrogen No. 42360) que contenía suero fetal bovino al 10%, penicilina 100 UI/ml y estreptomycinina 100 µg/ml. Se sembraron 4.000-6.000 células en placas ViewPlates negras de 96 pozos, fondo transparente (Perkin Elmer) en 100 µl de medio y se incubaron durante la noche. Los compuestos se disolvieron y prediluyeron en DMSO en placas de polipropileno de 96 pozos (Greiner) en un intervalo de concentración de 15 µM a 600 µM. En el momento del experimento, las placas con células se colocaron en bloques de calentamiento a 37°C, se retiró el medio y se añadieron 40 µl de medio precalentado fresco por pozo. Las células se incubaron durante 15 min antes de la adición de los compuestos. Paralelamente, se diluyeron 3 µl de compuestos con 197 µl de medio de crecimiento en una estación de pipeteo Tecan freedom-EVO usando una velocidad de pipeteado de 250 µl/s, con el fin de asegurar la mezcla eficaz de las soluciones de compuestos altamente concentradas con la fase acuosa. Estas placas de predilución se equilibraron luego en bloques de calentamiento a 37°C durante 10 minutos. Se transfirieron 80 µl de compuesto prediluido manualmente a los pozos correspondientes que contenían células HeLa produciendo concentraciones de compuesto de 10 µM a 400 µM. Las condiciones de control fueron 1% de DMSO en medio de crecimiento (100% de viabilidad) y 400 µM de mebutato de ingenol en medio de crecimiento (0% de viabilidad). Las placas se incubaron en los bloques de calentamiento a 37°C durante 30 min. Al final de la incubación se añadieron 10 µl de reactivo PrestoBlue (Invitrogen) a cada pozo, las placas se sellaron con sello negro, seguido de incubación a 37°C durante 10 min con agitación suave (150 rpm). Posteriormente, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante 20-30 minutos. Las placas se leyeron inmediatamente después en un lector Envision Fluorescence (Perkin Elmer) con excitación a 535 nm y emisión a 630 nm. Las curvas de valoración del compuesto de prueba se ajustaron a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de prueba a efectos del control positivo (PEP0005 4x10⁻⁴ M/mebutato de ingenol). AbsEC₅₀ indica la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto del 50%.

Los compuestos de la presente invención se probaron en el ensayo de explosión oxidativa de neutrófilos según la descripción en el ejemplo 1, en el ensayo de liberación de citoquina HeKa de acuerdo con la descripción en el ejemplo 2 y en el ensayo de necrosis de acuerdo con la descripción en el ejemplo 3.

Los compuestos de la presente invención muestran valores de EC₅₀ de Rel por debajo de 10000 nM en el ensayo de explosión oxidativa de neutrófilos y valores de EC₅₀ de Rel por debajo de 10000 nM en el ensayo de liberación de citoquinas HeKa.

Rangos de Rel EC₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos

- 30 * indica que los valores de Rel EC₅₀ son ≥100 nM
- ** indica que los valores de Rel EC₅₀ son ≥20 nM y <100 nM
- *** indica que los valores de Rel EC₅₀ son <20 nM

Rangos de EC₅₀ Rel en liberación de citoquinas HeKa (IL-8)

- * indica que los valores de Rel EC₅₀ son ≥100 nM
- 35 ** indica que los valores de Rel EC₅₀ son ≥20 nM y <100 nM
- *** indica que los valores de Rel EC₅₀ son <20 nM

Rangos de EC₅₀HeLa en necrosis

- * indica que los valores de EC₅₀ son ≥350 µM
- ** indica que los valores de EC₅₀ son ≥150 µM y <350 µM
- 40 *** indica que los valores de EC₅₀ son <150 µM

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 501)	**	***	***
3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 502)	***	***	***
3-(1S-canfanato) de ingenol (Compuesto 503)	**	-	-
3-(3-feniltriazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 504)	**	**	-
3-(2-fenilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 505)	***	***	***
3-(1-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 506)	***	***	***
3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 507)	***	***	**
3-(3-metil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 508)	***	***	**
3-(1-metilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 509)	***	***	-
3-(3-feniltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 510)	**	***	***
3-(5-fenilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 511)	**	-	***
3-(isoquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 512)	**	-	***
3-(quinolin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 513)	***	-	***
3-(cinolina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 514)	*	*	***
3-(3-fenilimidazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 515)	***	-	***
3-(5-feniloxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 516)	***	**	***
3-(1,2-benzoxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 517)	**	*	***

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(3-isopropil-5-metilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 518)	***	***	***
3-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 519)	***	***	***
3-(4-bromo-2-metilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 520)	***	-	-
3-(4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 521)	***	***	***
3-(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 522)	***	***	**
3-(5-bromopirimidin-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 523)	**	*	*
3-(3-bromopiridin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 524)	**	-	**
3-(5-metiltiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 525)	**	*	*
3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 526)	**	*	*
3-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 527)	***	**	**
3-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 528)	**	*	*
3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 529)	***	***	***
3-(3,5-dietilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 530)	***	***	***
3-(1H-indol-7-carboxilato) de ingenol (Compuesto 531)	**	***	***
3-(2-tert-butil-5-metilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 532)	**	***	***
3-(5-tert-butil-2-metilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 533)	***	***	***
3-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 534)	***	***	**

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(2-metilimidazo[1,2-a] piridin-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 535)	***	-	**
3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 536)	***	***	**
3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 537)	***	***	**
3-(2-metil-4-(1-piperidil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 538)	***	**	**
3-(2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 539)	**	***	***
3-(4-cloro-2,5-dimetilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 540)	***	***	***
3-(1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 541)	***	***	**
3-(1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 542)	***	***	***
3-(1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 543)	***	-	***
3-(1-terc-butiloxicarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 544)	*	*	**
3-((2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 545)	**	-	**
3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 546)	***	***	**
3-(5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 547)	**	***	***
3-(2-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 548)	**	***	**
(5-metil-3-terc-butil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 549)	***	***	-
3-(2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 550)	***	***	***
3-(1-terc-butil-3,5-dimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 551)	***	***	-

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(3,5-dimetilisotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 552)	**	**	**
3-(5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 553)	***	***	**
3-(4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 554)	***	***	***
3-(4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 555)	***	***	***
3-(2-metil-4-(4-metilsulfonilfenil) pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 556)	**	**	**
3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 557)	***	***	***
3-(3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 558)	***	***	***
3-(1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 559)	***	***	**
3-(1-bencil-3,5-dimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 560)	***	***	***
3-(3,5-dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 561)	**	-	**
3-(4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 562)	**	-	*
3-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 563)	***	***	***
3-(1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 564)	***	***	***
3-(5-metoxi-1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 565)	***	***	***
3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 566)	**	**	*
3-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 567)	**	*	*
3-(2-metoxi-4-metiltiazol-5-carboxilato) de ingenol (Compuesto 568)	**	**	**

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(4,5-dimetilisooxazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 569)	**	-	**
3-(4-bromo-1-metilpirazol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 570)	**	*	**
3-(1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 571)	***	***	***
3-(5-metoxi-1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 572)	***	***	***
3-(2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 573)	**	**	-
3-(1-metil-3-fenil-indol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 574)	***	***	***
3-(3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 575)	***	***	***
3-(1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 576)	***	***	***
3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil) pirazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 577)	**	***	**
3-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 578)	***	***	***
3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 579)	***	***	**
3-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 580)	*	*	**
3-(1-metilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 581)	***	***	**
3-(4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 582)	***	***	**
3-(1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 583)	***	***	**
3-(3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 584)	***	***	**
3-(1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 585)	***	***	***

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 586)	***	***	***
3-(1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 587)	***	***	***
3-(1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 588)	***	***	***
3-(1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 589)	**	***	***
3-(N-etil-carbamato) de ingenol (Compuesto 701)	**	-	-
3-(N,N-dimetil-carbamato) de ingenol (Compuesto 702)	**	*	-
3-(morfolina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 703)	**	*	-
3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 704)	**	*	-
3-(N-metil-N-fenilcarbamato) de ingenol (Compuesto 705)	***	***	**
3-(N,N-dietil-carbamato) de ingenol (Compuesto 706)	***	**	*
3-(piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 707)	***	**	-
3-(N-bencil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 708)	**	***	-
3-(N-ciclohexil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 709)	***	***	**
3-(N-ciclohexil-carbamato) de ingenol (Compuesto 710)	***	**	-
3-(N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 711)	**	***	-
3-(N-(indan-1-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 712)	**	**	-
3-(3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 713)	**	***	**

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3- (N-Metil-N-tetralin-1-il-carbamato) de ingenol (Compuesto 714)	*	***	***
3-(N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 715)	*	-	*
3-(N-metil-N-((S)-1-fenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 716)	**	***	***
3-(N-metil-N-(ciclopropilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 717)	***	***	*
3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 718)	***	***	**
3-(N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 719)	*	-	*
3-(N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 720)	**	-	*
3-(N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 721)	**	**	*
3-(N-ciclopentil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 722)	***	**	*
3-(N-ciclopropil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 723)	***	**	*
3-(N-metil-N-(2-piridil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 724)	-	**	*
3-(4-oxo-2,3-dihidroquinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 725)	***	-	**
3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 726)	**	***	***
3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 727)	***	***	***
3-(azepan-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 728)	**	**	-
3-(N-(4-cloro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 729)	***	***	**
3-(N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 730)	-	-	**

ES 2 659 739 T3

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(N-metil-N-(2-metoxifenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 731)	**	-	**
3-(N-metil-N-(2-metilfenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 732)	***	***	**
3-(3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 733)	*	-	**
3-(N-etil-N-fenilcarbamato) de ingenol (Compuesto 734)	**	***	**
3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 735)	***	-	**
3-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 736)	***	***	**
3-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 737)	***	***	***
3-(N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 738)	***	**	**
3-(3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 739)	***	***	***
3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO A) (Compuesto 740)	***	**	-
3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO B) (Compuesto 741)	**	**	*
3-(N-metil-N-(N-(tert-butiloxicarbonil)-4-piperidil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 742)	**	-	**
3-(N-metil-N-(3-metilfenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 743)	***	***	**
3-(3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 744)	**	**	**
3-(isoindolin-2-carboxilato) de ingenol (Compuesto 745)	***	***	**
3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 746)	**	*	*
3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 747)	**	*	*

Nombre y número compuesto	Rango de Rel.EC ₅₀ en explosión oxidativa de neutrófilos	Liberación de citoquinas HeKa (IL-8) Rango de Rel EC ₅₀	Rango de EC ₅₀ en HeLa en necrosis
3-(N-metil-N-(3-metoxifenil)-carbamato) de ingenol (Compuesto 748)	***	**	**
3-(N-ciclobutil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 749)	***	-	*
3-(N-alil-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 750)	***	-	*
3-(N-metil-N-prop-2-inil-carbamato) de ingenol (Compuesto 751)	**	-	*
3-(N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-carbamato) de ingenol (Compuesto 752)	***	***	**
3-(N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 753)	**	**	**
Mebutato de ingenol, 3-angelato de ingenol	***	***	**

Ejemplo 4

Modelo de melanoma de ratón B16-F0 para la evaluación de la eficacia antitumoral

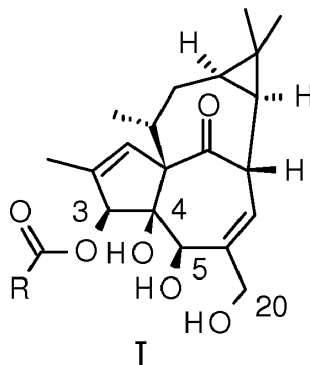
- 5 Se cultivaron células de melanoma de ratón B16-F0 (ATCC® número CRL-6322™) en RPMI-1640 glutaMAX (Invitrogen, número de catálogo 61870-010) suplementado con 10% de suero bovino fetal y 1% de penicilina-estreptomicina (Invitrogen, número de catálogo 15140-122) a 37°C en aire humidificado con 5% de CO₂. El día 0 del experimento, se recogieron células B16-F0 (70-90% confluyente) mediante tripsinización con TrypLE (Invitrogen, número de catálogo 12605-010), se lavaron, se resuspendieron en RPMI-1640 glutaMAX y se mantuvieron en hielo.
- 10 En 30 minutos, se inyectó por vía intradérmica un volumen de 50 µl que contenía 0.5x10⁶ células B16-F0 viables en los flancos afeitados de ratones hembra C57BL/6JBomTac de 10 semanas de edad, una inyección por ratón. En el día experimental 4, los tumores se midieron con un calibre digital (Mahr 16 Ex H100207), y los volúmenes del tumor se estimaron usando la fórmula: Volumen tumoral = ½* (diámetro más largo)*(diámetro ortogonal)². Se incluyeron en el estudio ratones con tumores que varían de 9 a 60 mm³ y se estratificaron en grupos de tratamiento de acuerdo con el tamaño del tumor. Los tumores se trataron por vía tópica con 20 µl de solución que contenía un 0.1% de compuesto
- 15 de prueba una vez al día durante 2 días consecutivos. Se incluyó vehículo en cada experimento como control negativo. Los tumores se midieron diariamente, y los ratones se sacrificaron cuando los tumores superaron un volumen estimado de 250 mm³. Los ratones con tumores ulcerados o el bienestar comprometido fueron sacrificados independientemente del tamaño del tumor y se incluyeron en el análisis de datos como objetos censurados. El experimento se terminó en el día experimental 90, y los ratones con tumores por debajo de 250 mm³ en este día se incluyeron en el análisis de
- 20 datos como objetos censurados también. Se generaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier con tumor >250 mm³ como evento de muerte sustituto, y se realizó una comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba Log-rank. Específicamente, el crecimiento tumoral en cada grupo de tratamiento se comparó con el crecimiento tumoral en el grupo vehículo, para evaluar la eficacia de cada compuesto para curar tumores o retrasar el crecimiento del tumor. P-valores por debajo de 0.05 se consideraron significativos.
- 25 Se examinaron algunos compuestos de la presente invención en el modelo de melanoma de ratón B16-F0. Los compuestos que poseen un efecto que era significativamente mejor que el vehículo se enumeran en la tabla a continuación.

ES 2 659 739 T3

Compuestos con un efecto significativamente mejor que el vehículo en el modelo de melanoma de ratón B16-F0
3-(3,5-dietilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 530)
3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 529)
3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 507)
3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol (Compuesto 705)
3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 727)
3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol (Compuesto 536)
3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol (Compuesto 502)
3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (Compuesto 704)
3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol (Compuesto 718)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I



5 en donde R es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R7;

o R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, en el que dicho heterocicloalquilo o heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R8;

o R es X;

10 R7 representa halógeno, ciano o hidroxilo;

o R7 representa (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄)-alqueno, (C₃-C₇)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo o (C₃-C₇)-cicloalquilalquilo, en el que dicho (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄)-alqueno, (C₃-C₇)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo o (C₃-C₇)-cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R9;

15 o R7 representa -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa o -NRaRb;

R9 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa u =O;

20 R8 representa halógeno, ciano o hidroxilo;

o R8 representa (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alqueno, arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alqueno, arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R10;

25 o R8 representa -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -O-N=CRaRb, NRaRb o -C(O)N(Ra)O-Rb;

R10 representa halógeno, ciano, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa u =O;

30 Ra y Rb representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Rc representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C_x) alquilo, ciano (C₁-C_x) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

X representa -NR11R12;

en donde R11 y R12 representan independientemente hidrógeno,

o

5 en donde R11 y R12 representa independientemente alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalqueno, alquilarilo, alquilheteroarilo o alquilheterocicloalquilo, en el que dicho (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno o (C₂-C₆) alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquenalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalqueno, alquilarilo, alquilheteroarilo o alquilheterocicloalquilo están opcionalmente

10 sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R13;

R13 representa halógeno, ciano o hidroxilo,

15 o R13 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), arilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R14,

o R13 representa -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO2Re, -NRdSO2NRdRe, -SO2NRdRe, -SO2Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd, =O, =N-ORd, -O-N=CRdRe, -NRdRe o -C(O)N(Rd)-ORE

20 en donde Rd y Re representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Rf representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

25 R14 representa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO2Re, -NRdSO2NRdRe, -SO2NRdRe, -SO2Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd u =O;

y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1;

30 en donde R es heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R7,

o R es heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R8;

R7 representa halógeno, ciano, hidroxilo;

35 o R7 representa (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) -alqueno, (C₃-C₇) -cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R9;

o R7 representa -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -SRa;

40 R9 representa halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R8 representa halógeno, ciano, hidroxilo;

o R8 representa (C₁-C₄) -alquilo, (C₂-C₄) alqueno, arilo, heteroarilo, (C₃-C₇) -cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R10,

o R8 representa -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R10 representa halógeno, ciano, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, halo (C₁-C₄) alquilo, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra y Rb representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo;

Rc representa alquilo (C₁-C₄), halo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciano (C₁-C₄) alquilo.

- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2, en donde R es heteroarilo.
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que heteroarilo es isoxazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo, pirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, indazolilo, cinolilo, 1,2-benzoxazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, pirrolilo, isotiazolilo, tetrahidroindazolilo u oxadiazolilo,
- 15 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R7 se selecciona independientemente una o más veces del grupo de alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), arilo, arilalquilo, heterocicloalquilalquilo, (C₃-C₇) -cicloalquilalquilo, (C₃-C₇) -cicloalquilo-COORc, -ORa o halógeno.
6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R7 se selecciona de fenilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, piperidilo, tert-butiloxicarbonilo, bencilo, tetrahidropiranimetilo, -OCH₃, ciclopropilo, alilo, ciclopropilmetilo, Cl, Br o I.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R9 es halógeno, -ORa, alquilo (C₁-C₄) o -SO2Ra.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R9 es Cl, F, -OCH₃, metilo o metilsulfonilo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2, en el que R es heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 9, en el que heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 5-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, oxaspiro[4.5]dec-1-enilo, oxo-tiazolilo, dihidrotiazolilo, oxo-piranilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.2]nonanilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, isoindolinilo, dihidroquinolinilo, indolinilo o dihidroquinoxalinilo.
11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 9, en el que R8 es alquilo (C₁-C₄), arilo u =O.
12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R8 es metilo, fenilo u =O.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 9, en el que R10 representa halógeno.
- 30 14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es -NR11R12.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 14, en el que R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆).
- 35 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 14 o 15, en el que R11 y R12 representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, indanilo, tetralinilo, feniletilo, ciclopropilmetilo, pirazolilo, isoxazolilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, piridilo, piperidilo, tetrahidropiranimetilo, tetrahidropiranilo, ciclobutilo, alilo, propinilo o tiazolilo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 14 o 15, en el que R13 representa alquilo (C₁-C₄), ciano, halógeno, =O, -ORa o -COORf.
- 40 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R13 representa metilo, ciano, F, =O, -OCH₃ o -COOC(CH₃)₃.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 14, 15 o 16, en el que R11 o R12 representan independientemente hidrógeno.
- 45 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,

- 3-(5-metil-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(1S-canfanato) de ingenol,
3-(3-feniltriazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(2-fenilpirazol-3-carboxilato) de ingenol,
- 5 3-(1-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3-metil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(1-metilindol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(3-feniltiofeno-2-carboxilato) de ingenol,
- 10 3-(5-fenilisoxazol-3-carboxilato) de ingenol,
3- (N-etil-carbamato),
3-(N, N-dimetil-carbamato),
3-(morfolina-4-carboxilato) de ingenol,
3-(pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol,
- 15 3-(N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol,
3-(N,N-dietil-carbamato) de ingenol,
3-(piperidin-1-carboxilato) de ingenol,
3-(N-bencil-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(N-ciclohexil-N-metil-carbamato) de ingenol,
- 20 3-(N-ciclohexil-carbamato) de ingenol,
3-(N-fenil-carbamato) de ingenol,
3-(N-(indan-1-il) -carbamato) de ingenol,
3-(3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato) de ingenol,
3-(N-Metil-N-tetralin-1-il-carbamato) de ingenol,
- 25 3-(N-(2-ciano-1-metil-etil)-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(N-metil-N-((S)-1-fenetil)-carbamato) de ingenol,
3-(N-metil-N-(ciclopropilmetil)-carbamato) de ingenol,
3-(isoquinolin-1-carboxilato) de ingenol,

- 3-(quinolin-4-carboxilato) de ingenol,
3-(cinolin-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3-fenilimidazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(5-feniloxazol-4-carboxilato) de ingenol,
- 5 3-(1,2-benzoxazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(3-isopropil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3-(2-metoxifenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(4-bromo-2-etil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
- 10 3-(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(5-bromopirimidin-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3-bromopiridin-2-carboxilato) de ingenol,
3-(5-metiltiazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
- 15 3-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxilato) de ingenol,
3-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(2,4-dimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol,
3-(3,5-dietilisoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol,
- 20 3-(N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(1H-indol-7-carboxilato) de ingenol,
3-(2-tert-butil-5-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxilato) de ingenol,
- 25 3-(2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxilato) de ingenol,
3-(2,4,5-trimetilfuran-3-carboxilato) de ingenol,
3-(3-metiltiofeno-2-carboxilato) de ingenol,
3-(2-metil-4-(1-piperidil) pirazol-3-carboxilato) de ingenol,

- 3-(2-cloro-5-isopropil-tiazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(4-cloro-2,5-dimetil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1,2,4-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
- 5 3-(1-etil-3,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(1-tert-butiloxicarbonil-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol,
3-((2S)-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato) de ingenol,
3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(5-etil-3-isopropil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
- 10 3-(2-metilindazol-3-carboxilato) de ingenol,
-(5-metil-3-tert-butil-isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(2-metil-3-oxo-4-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-1-carboxilato) de ingenol,
3-(1-tert-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3,5-dimetilisotiazol-4-carboxilato) de ingenol,
- 15 3-(5-yodo-3-metil-isotiazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(4-(4-metoxifenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(4-(2-metilfenil)-2-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(2-metil-4-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(2-metil-4-fenil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
- 20 3-(3,5-dimetil-1-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(1,5-dimetil-3-fenil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(3,5-dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(4-metil-2-oxo-3H-tiazol-5-carboxilato) de ingenol,
- 25 3-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1,2-dimetilindol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(5-metoxi-1,2-dimetil-indol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carboxilato) de ingenol,

- 3-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-carboxilato) de ingenol,
3-(4,5-dimetilisooxazol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato) de ingenol,
- 5 3-(1,3-dimetilindol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(5-metoxi-1,3-dimetil-indol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(2,4-dimetil-6-oxo-piran-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1-metil-3-fenil-indol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato) de ingenol,
- 10 3-(1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxilato) de ingenol,
3-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
- 15 3-(1-metilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato) de ingenol,
3-(1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato) de ingenol,
- 20 3-(1-etil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1-alil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1-(ciclopropilmetil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(1-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxilato) de ingenol,
3-(N-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-N-metil-carbamato) de ingenol,
- 25 3-(N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(N-ciclopentil-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(N-ciclopropil-N-metil-carbamato) de ingenol,
3-(N-metil-N-(2-piridil)-carbamato) de ingenol,

- 3-(4-oxo-2,3-dihidroquinolin-1-carboxilato) de ingenol,
 3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxilato) de ingenol,
 3-(indolin-1-carboxilato) de ingenol,
 3-(azepan-1-carboxilato) de ingenol,
- 5 3-(N-(4-cloro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol,
 3-(N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(2-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(2-metil-fenil)-carbamato) de ingenol,
 3-(3-oxo-2,4-dihidroquinoxalina-1-carboxilato) de ingenol,
- 10 3-(N-etil-N-fenil-carbamato) de ingenol,
 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol,
 3-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato) de ingenol,
 3-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol,
 3-(N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol,
- 15 3-(3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina-4-carboxilato) de ingenol,
 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO A),
 3-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxilato) de ingenol (ISÓMERO B),
 3-(N-metil-N-(N-(tert-butiloxicarbonil)-4-piperidil)-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(3-metil-fenil)-carbamato) de ingenol,
- 20 3-(3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato) de ingenol,
 3-(isoindolin-2-carboxilato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(3-metoxi-fenil)-carbamato) de ingenol,
- 25 3-(N-ciclobutil-N-metil-carbamato) de ingenol,
 3-(N-alil-N-metil-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-prop-2-inil-carbamato) de ingenol,
 3-(N-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-carbamato) de ingenol o

3-(N-(4-ciano-fenil)-N-metil-carbamato) de ingenol.

21. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 20, siendo dicho compuesto 3-(3,5-dietilsoxazol-4-carboxilato) de ingenol.
- 5 22. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 20, siendo dicho compuesto 3- (N-metil-N-fenil-carbamato) de ingenol.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para uso como un medicamento en terapia.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en el tratamiento, prevención, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con hiperplasia o neoplasia.
- 10 25. Un compuesto para su uso según la reivindicación 24, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de verrugas cutáneas, verrugas genitales, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células basales (BCC), lentigo maligno, neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal, o neoplasia intraepitelial de vulva.
- 15 26. Un uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para la fabricación de un medicamento farmacéutico.
27. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora o profilaxis de trastornos fisiológicos o enfermedades asociadas con hiperplasia o neoplasia.
- 20 28. Uso de acuerdo con la reivindicación 27 en donde el trastorno o enfermedad se selecciona de verrugas cutáneas, verrugas genitales, carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células basales (BCC), lentigo maligno, neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal o neoplasia intraepitelial de la vulva.
29. Uso de un compuesto según la reivindicación 27, en donde el trastorno o enfermedad es queratosis actínica.
30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la composición es adecuada para administración tópica.